

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NOPANA^{MD} ER

Comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée
5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg

Analgésique opioïde

Laboratoires Paladin inc.
100, boulevard Alexis-Nihon, bureau 600
St-Laurent (Québec)
Canada, H4M 2P2

Date de révision :
21 juin, 2016

Version 1.0

Numéro de contrôle de la présentation: 193810

^{MD} une marque déposée Endo Pharmaceutical Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES.....	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	40

^NOPANA^{MD} ER
Comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée
Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée : 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg	AD&C bleu n° 1 (20 mg), AD&C jaune n° 6 (10 mg, 20 mg, 40 mg), cellulose microcristalline, D&C jaune n° 10 (20 mg, 40 mg), dextrose monohydraté, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, éthylcellulose, fumarate de stéaryle sodique, gomme de caroube, gomme de xanthane, hypromellose, lactose (40 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), polyéthylèneglycol, polysorbate 80 (5 mg, 10 mg, 20 mg), sulfate de calcium dihydraté, triacétate (40 mg), triacétine,.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

OPANA ER (comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée) 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.

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

Gériatrie (> 65 ans)

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'éventail posologique. Ceci prend en compte la fréquence plus élevée, chez les personnes âgées, d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

OPANA ER (comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou des composants du récipient, ou qui présentent une hypersensibilité connue aux analogues de la morphine tels que la codéine. Pour obtenir la liste complète des excipients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit;
- chez les patients qui ont subi des interventions chirurgicales ou qui sont atteints d'une maladie sous-jacente pouvant causer un rétrécissement du tube digestif, ou qui ont un syndrome des « anses borgnes » ou une occlusion gastro-intestinale;
- chez les patients présentant un iléus de n'importe quel type;
- chez les patients atteints d'abdomen aigu soupçonné (p. ex., une appendicite ou une pancréatite aiguë);
- chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou brèves qui peuvent être prises en charge d'une autre façon;
- pour la prise en charge des douleurs aiguës;
- pour la prise en charge de douleurs péri-opératoires;
- chez les patients souffrant d'asthme aigu ou d'une autre affection obstruant les voies aériennes, ou qui sont en état de mal asthmatique;
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang, et de cœur pulmonaire;
- chez les patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens et des troubles convulsifs;
- chez les patients atteints d'une grave dépression du système nerveux central (SNC), d'une augmentation de la pression céphalorachidien ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien;
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents);
- chez les patients qui consomment de l'alcool ou des médicaments contenant de l'alcool;
- les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) ;
- Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou pendant le travail et l'accouchement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limitations d'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvais usage liés à l'emploi des opioïdes, et ce même aux doses recommandées, et en raison des risques plus importants de surdose et de décès avec les formulations d'opioïdes à libération prolongée, OPANA ER doit être employé seulement chez des patients pour qui les autres options thérapeutiques se sont révélées inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes) ou n'ont pas été en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (p. ex., opioïdes à libération immédiate) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

OPANA ER présente des risques de dépendance, d'abus et de mauvais usage liés à l'usage des opioïdes, pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire OPANA ER, il faut évaluer le risque pour chaque patient et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). OPANA ER doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire fatale, pourrait survenir avec OPANA ER. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par OPANA ER ou à la suite d'une augmentation de la dose. OPANA ER doit être avalé entier. Broyer, mâcher ou dissoudre les comprimés à libération prolongée OPANA ER peut provoquer la libération rapide et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate d'oxymorphone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition accidentelle

Même une seule dose d'OPANA ER ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle de chlorhydrate d'oxymorphone (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Disposition, pour obtenir des directives sur la disposition appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée d'OPANA ER par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né, un trouble pouvant mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et d'OPANA ER peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et une surdose de chlorhydrate d'oxymorphone potentiellement mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

OPANA ER DOIT être pris à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion de nourriture. L'ingestion concomitante d'aliments et d'OPANA ER peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et une surdose potentielle d'oxymorphone (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet des aliments).

Généralités

Les patients qui ont reçu **OPANA ER** doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, axée principalement sur les signes de dépression respiratoire, jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien stable.

Les comprimés à 20 mg ou plus doivent être réservés aux patients qui tolèrent les opioïdes et qui ont besoin de doses équivalentes d'oxymorphone de 20 mg ou plus par jour. Une seule dose de 20 mg ou plus peut avoir des conséquences médicales graves, dont une dépression respiratoire fatale, chez les patients qui n'ont pas déjà été exposés à des doses quotidiennes similaires d'opioïdes au moment où **OPANA ER** leur est administré pour la première fois ou comme analgésique de substitution (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

OPANA ER en comprimés est un médicament qui présente un potentiel d'abus et de mauvais usage, pouvant entraîner une surdose et la mort. **OPANA ER** doit donc être prescrit et manipulé avec prudence. Ce risque est accru lorsqu'un comprimé est écrasé, brisé ou mâché, et lorsqu'il est pris en concomitance avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. En cas d'abus par voie parentérale, le contenu d'un comprimé peut entraîner des complications mortelles. Les comprimés d'**OPANA ER** sont destinés à l'administration par voie orale seulement.

Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opioïdes. Il faut surveiller systématiquement tous les patients recevant des opioïdes afin de détecter les signes de mauvais usage et d'abus.

Les opioïdes, comme **OPANA ER**, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments. Toutefois, les préoccupations quant à l'abus, à la toxicomanie et à l'usage détourné du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

Les patients doivent être avertis de **NE PAS** donner **OPANA ER** à qui que ce soit. L'usage détourné pourrait avoir des conséquences médicales sérieuses, y compris la mort.

Dépendance/tolérance – Syndrome de sevrage

OPANA ER contient de l'oxymorphone, un opioïde puissant. Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer suite à l'administration répétée d'**OPANA ER**, et une dépendance psychologique risque de se développer.

La dépendance physique et la tolérance s'expliquent par la neuro-adaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opiacé, et sont, de ce fait, différentes et distinctes de l'abus et de la

toxicomanie. La tolérance ainsi que la dépendance physique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée d'opioïdes : elles ne constituent pas en soi un signe de trouble de toxicomanie ou d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé devraient être sevrés graduellement du médicament lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir si le traitement est arrêté brusquement ou si un antagoniste des opioïdes est administré.

La dépendance physique est un état d'adaptation se manifestant par un syndrome de sevrage spécifique aux opioïdes qui peut être déclenché par un arrêt brusque du traitement, une réduction rapide de la dose, une baisse de la concentration du médicament dans le sang et/ou l'administration d'un antagoniste. L'abstinence aux opioïdes ou le syndrome de sevrage des opioïdes se caractérise par certains ou la totalité des symptômes suivants : agitation, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, transpiration, frissons, piloérection, myalgie, mydriase, irritabilité, anxiété, dorsalgie, douleurs articulaires, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, anorexie, vomissements, diarrhée, élévation de la tension artérielle et accélération de la fréquence respiratoire ou cardiaque. En général, le traitement par les opioïdes ne doit pas être arrêté brusquement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement**).

Cardiovasculaire

Effet hypotenseur : OPANA ER, comme tous les analgésiques opioïdes, peut causer une hypotension grave chez un patient ayant une déplétion du volume sanguin qui réduit la capacité de maintien de la tension artérielle, ou lors de son administration concomitante avec des phénothiazines ou d'autres agents qui altèrent le tonus vasomoteur. Comme tous les analgésiques opioïdes, OPANA ER doit être administré avec prudence à un patient en état de choc circulatoire, car OPANA ER produit une vasodilatation qui peut réduire encore plus le débit cardiaque et la tension artérielle.

Gastro-intestinal

Constipation : La constipation est un effet indésirable fréquent suite aux traitements par des opioïdes. Les patients doivent être avertis des mesures à prendre pour prévenir la constipation, et l'utilisation prophylactique de laxatifs est à envisager. Des précautions supplémentaires s'imposent chez les patients qui souffrent de constipation chronique.

Affections abdominales aiguës : L'administration d'opioïdes peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës. Par conséquent, il est important de s'assurer que le patient est exempt de toute occlusion intestinale, y compris un iléus, avant d'instaurer le traitement.

Endocrinien/métabolisme

OPANA ER doit être administré avec prudence et à une dose réduite chez les patients atteints d'insuffisance corticosurrénale, de myxoœdème et d'hypothyroïdie.

Géno-urinaire

OPANA ER, comme tous les analgésiques opioïdes, doit être administré avec prudence et à une dose réduite chez les patients ayant une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

Hépatique/biliaire/pancréatique

OPANA ER doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez ces patients, il faut administrer la dose la plus faible, et ajuster lentement la dose en surveillant étroitement l'apparition d'effets indésirables.

OPANA ER est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

OPANA ER, comme les autres opioïdes, peut causer un spasme du sphincter d'Oddi et doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie occlusive ou inflammatoire de l'intestin ou d'une pancréatite aiguë secondaire à une maladie des voies biliaires, et chez les patients devant subir une chirurgie des voies biliaires.

Neurologique

Interactions avec les dépresseurs du Système Nerveux Central (y compris l'alcool) :

On doit administrer OPANA ER avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC y compris l'alcool. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits doit être envisagée, et les patients doivent être étroitement surveillés (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien et élévation de la pression intracrânienne : En présence de traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes ou d'une élévation préexistante de la pression intracrânienne, les possibles effets dépresseurs des analgésiques opioïdes sur la respiration et leurs capacités à élever la pression du liquide céphalorachidien (résultant d'une vasodilatation consécutive à une rétention de dioxyde de carbone [CO₂]) peuvent être nettement amplifiés. De plus, les analgésiques opioïdes produisent des effets sur la réponse pupillaire et la conscience, ce qui peut masquer les signes neurologiques d'élévations additionnelles de la pression intracrânienne chez les patients présentant un traumatisme crânien. OPANA ER est contre-indiqué chez les patients ayant une élévation de la pression intracrânienne ou de la pression du liquide céphalorachidien et une blessure à la tête (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Perturbations psychomotrices : L'oxymorphone peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour exécuter certaines tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'une voiture ou l'opération de machineries. Ces perturbations sont particulièrement susceptibles de survenir au début du traitement ou après une augmentation de la dose. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicule ni d'opérer de machinerie à moins d'avoir acquis une tolérance aux effets d'OPANA ER.

Considérations périopératoires

OPANA ER est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur périopératoire. Dans le cas d'une cordotomie programmée ou de toute autre intervention chirurgicale visant à soulager la douleur, les patients ne doivent pas être traités par OPANA ER dans les 24 heures précédant et suivant l'intervention. Par la suite, si le traitement par OPANA ER doit être poursuivi après le rétablissement du patient, il faut utiliser une nouvelle posologie correspondant à ces nouveaux besoins analgésiques. Chez les patients ayant une tolérance aux opioïdes, le risque de survenue de symptômes de sevrage doit être géré selon la situation clinique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement**).

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par des professionnels de la santé ayant une formation et une expérience adéquates (p. ex., un anesthésiste).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

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 les adultes, peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbés, des pleurs aigus, 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 dépendent de l'opioïde utilisé, de sa durée d'utilisation, du moment de la dernière utilisation par la mère, de la quantité alors utilisée et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation d'OPANA ER est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Rénal

La biodisponibilité de l'oxymorphone est accrue de 57 % et de 65 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave, respectivement. Les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) doivent recevoir OPANA ER à une dose initiale réduite et être suivis de près pendant la phase d'augmentation de la dose. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, un espacement des doses est aussi à envisager, et une surveillance doit être exercée pendant un traitement d'entretien afin de permettre la détection d'effets indésirables liés aux opioïdes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelles, ont été signalés suite à l'utilisation d'opioïdes, même lorsque ceux-ci étaient utilisés selon les recommandations. La dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, pourrait entraîner un arrêt respiratoire et provoquer la mort. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) résultant de la dépression respiratoire causée par les opioïdes peut exacerber les effets sédatifs des opioïdes.

Bien qu'une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle puisse survenir à tout moment chez les patients recevant OPANA ER, le risque est plus important à l'instauration

du traitement ou après 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 OPANA ER et à la suite d'augmentations de la dose.

Une posologie et un ajustement posologique appropriés d'OPANA ER sont essentiels pour réduire le risque de dépression respiratoire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une surestimation de la dose d'OPANA ER, lorsque le patient passe d'un autre opioïde à celui-ci, peut entraîner un surdosage mortel dès la première dose.

La dépression respiratoire est un problème potentiel en particulier chez les patients âgés ou affaiblis et chez les personnes atteintes de maladies s'accompagnant d'une hypoxie ou d'une hypercapnie, chez qui même des doses thérapeutiques modérées peuvent réduire dangereusement la ventilation pulmonaire.

OPANA ER doit être administré avec une extrême prudence chez les patients qui souffrent d'affections accompagnées d'une hypoxie, d'une hypercapnie ou d'une diminution de la réserve respiratoire, notamment les affections suivantes : asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou cœur pulmonaire, obésité grave, syndrome d'apnée du sommeil, myxœdème, cypho-scoliose, dépression du SNC ou coma.

Chez ces patients, même les doses thérapeutiques usuelles d'oxymorphone peuvent réduire la pulsion respiratoire en augmentant simultanément la résistance des voies aériennes au point de causer l'apnée. Les analgésiques non opioïdes sont une option à envisager, et l'oxymorphone ne doit être utilisée que sous surveillance médicale attentive à la plus faible dose efficace possible chez ces patients.

La douleur intense antagonise les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes. Toutefois, si la douleur diminue brusquement, ces effets pourraient alors se manifester rapidement. Les patients qui doivent subir des interventions anesthésiques régionales ou autres blocages des voies de transmission de la douleur ne doivent pas recevoir OPANA ER dans les 24 heures précédant ou suivant l'intervention. L'administration concomitante d'oxymorphone et d'autres analgésiques opioïdes est associée à un risque accru d'insuffisance respiratoire. Par conséquent, il est important de réduire la dose d'oxymorphone lorsque d'autres analgésiques opioïdes sont utilisés en concomitance.

Utilisation dans la toxicomanie et l'alcoolisme

OPANA ER n'est pas approuvé pour une utilisation dans la prise en charge des troubles de toxicomanie.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Un feuillet de renseignements pour les patients est inclus dans l'emballage des comprimés d'OPANA ER délivrés au patient.

Le médecin doit donner les directives suivantes aux patients qui reçoivent OPANA ER :

1. **OPANA ER doit être pris à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après la prise de nourriture. L'ingestion concomitante d'aliments et d'OPANA ER peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et une surdose potentielle d'oxymorphone.**
2. **Les patients NE DOIVENT PAS consommer de boissons alcoolisées, ni de médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool, pendant un traitement par**

OPANA ER. L'ingestion concomitante d'alcool et d'OPANA ER peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et une surdose de chlorhydrate d'oxymorphone, potentiellement mortelle.

- 3 Il faut informer les patients que l'ingestion accidentelle d'OPANA ER ou son utilisation par des personnes (y compris des enfants) autres que le patient à qui le médicament a été prescrit, peut avoir des conséquences graves, voire mortelles.
- 4 Il faut informer les patients qu'OPANA ER contient de l'oxymorphone, un analgésique opioïde.
- 5 Il faut informer les patients qu'OPANA ER doit être pris uniquement selon les directives. Ils ne doivent pas modifier la dose d'OPANA ER sans consulter un médecin.
- 6 OPANA ER doit être avalé en entier, tel quel (et ne doit pas être écrasé et avalé ou reniflé, dissout, brisé, fractionné, sucé ni mâché) en raison du risque de surdose mortelle d'oxymorphone.
- 7 Il faut informer les patients qu'ils ne doivent pas prendre OPANA ER en concomitance avec des déprimeurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants) en raison de la possibilité d'effets additifs dangereux pouvant entraîner de graves lésions ou la mort.
- 8 Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec OPANA ER.
- 9 Il faut informer les patients que s'ils reçoivent un traitement par OPANA ER et qu'un arrêt de ce traitement est indiqué, il est approprié de réduire progressivement la dose plutôt que de la supprimer brusquement, car il existe un risque d'apparition de symptômes de sevrage.
- 10 Il faut informer les patients des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent survenir au cours du traitement par OPANA ER, à savoir les nausées, la constipation, les étourdissements, les vomissements, la somnolence et le prurit.
- 11 Il faut informer les patients qu'OPANA ER peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère et qu'il peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (p. ex., conduite automobile, l'opération de machines). Il faut conseiller aux patients qui commencent à prendre OPANA ER, ou dont la dose est modifiée, d'éviter de conduire un véhicule ou d'opérer de la machinerie à moins de tolérer les effets d'OPANA ER.
- 12 Comme avec les autres opioïdes, il faut informer les patients prenant OPANA ER de la possibilité d'une constipation; il faut les conseiller sur des moyens de prévenir la constipation et envisager l'utilisation prophylactique de laxatifs.
- 13 Il faut informer les patients qu'OPANA ER est un médicament ayant un potentiel d'abus. Ils doivent le protéger contre le vol ou le mauvais usage.
- 14 Il faut informer les patients qu'OPANA ER ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.

15. Il faut informer les patients que les doses de 20 mg et 40 mg d'OPANA ER ne doivent être administrées qu'aux patients qui tolèrent les opioïdes.

Populations particulières

Femmes enceintes : OPANA ER est contre-indiqué pendant la grossesse, le travail et l'accouchement en raison d'une diminution de la contractilité utérine et d'un risque de dépression respiratoire néonatale. Aucune donnée issue d'études cliniques menées sur les femmes enceintes exposées à OPANA ER n'est disponible. Chez l'être humain, le risque d'effets tératogènes liés à l'utilisation de l'oxymorphone et d'autres opiacés pendant la grossesse est inconnu.

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 des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes**).

OPANA ER est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : On ignore si l'oxymorphone est excrétée dans le lait maternel humain. Puisque de nombreux médicaments, dont certains opioïdes, sont excrétés dans le lait maternel humain, OPANA ER est contre-indiqué pendant l'allaitement.

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

Gériatrie (> 65 ans) : En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) et des troubles digestifs. L'utilisation concomitante d'autres médicaments, en particulier d'antidépresseurs tricycliques, augmente le risque de confusion et de constipation. Les troubles de la prostate et des voies urinaires sont fréquents chez les patients âgés, ce qui contribue à accroître le risque de rétention urinaire (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'effet indésirable le plus grave associé au traitement opioïde est la dépression respiratoire. L'utilisation d'une dose d'opioïde supérieure au niveau de tolérance du patient peut mener à une dépression respiratoire fatale. Certains sous-groupes de patients pourraient être plus susceptibles de présenter une dépression respiratoire attribuable à une surexposition, notamment les personnes âgées, affaiblies ou présentant des affections accompagnées d'hypoxie ou d'hypercapnie, chez lesquelles des doses même modérées peuvent entraîner une dépression respiratoire mortelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tel qu'attendu, les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques étaient ceux généralement associés aux opioïdes : nausées, constipation, étourdissements (excluant les vertiges), vomissements, somnolence et prurit (sans autre précision).

Au total, 2011 patients ont été traités par OPANA ER au cours des essais cliniques ouverts et contrôlés de phase II/III. Les patients qui ont participé à ces essais souffraient de douleur chronique modérée à sévère ou de douleur postopératoire.

Trois études pivots à double insu et contrôlées par placebo ont été menées afin de démontrer l'efficacité et la posologie recommandée d'OPANA ER chez les patients présentant une douleur modérée à sévère liée à l'ostéo-arthrose ou une lombalgie chronique. Le tableau 1 montre tous les événements indésirables survenus en cours de traitement (à une fréquence > 2 %) chez les patients qui ont été exposés à OPANA ER ou au placebo (sans égard au lien de causalité) pendant les études cliniques pivots.

Tableau 1 : Événements indésirables signalés à une fréquence ≥ 2 % au cours des essais cliniques contrôlés par placebo, sans égard au lien de causalité, chez les patients recevant OPANA ER

Terme privilégié de MedDRA	OPANA ER (n = 1259)	Placebo (n = 461)
Nausées	33 %	13 %
Constipation	28 %	13 %
Étourdissements (excluant les vertiges)	18 %	8 %
Somnolence	17%	2 %
Vomissements	16 %	4 %
Prurit	15%	8 %
Céphalées	12 %	6 %
Sudation accrue	9 %	9 %
Sécheresse buccale	6 %	< 1 %
Sédation	6 %	8 %
Diarrhée	4 %	6 %
Insomnie	4 %	2 %
Fatigue	4 %	1 %
Diminution de l'appétit	3 %	< 1 %
Douleur abdominale	3 %	2 %

Effets indésirables **courants** (fréquence $\geq 1\%$ et $< 10\%$) non mentionnés dans le tableau 1, mais signalés au moins une fois par des patients qui recevaient les comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée au cours des essais cliniques, selon la classification par système et organe du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) :

Troubles oculaires : vision floue

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie

Troubles d'ordre général et anomalies au point d'administration : sécheresse buccale, diminution de l'appétit, fatigue, léthargie, faiblesse, pyrexie, déshydratation, perte de poids, œdème

Troubles du système nerveux : insomnie

Troubles psychiatriques : anxiété, confusion, désorientation, agitation, nervosité, dépression

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices et hypertension

Les autres effets indésirables **peu courants**, observés lors d'un traitement par des opioïdes et qui sont survenus à une fréquence $< 1\%$ au cours des essais sur les comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée ont été les suivants :

Bradycardie, palpitations, syncope, tachycardie, hypotension orthostatique, myosis, troubles visuels, distension abdominale, iléus, sensation d'agitation, bouffées de chaleur, réactions allergiques, hypersensibilité, urticaire, diminution de la saturation en oxygène, dépression du système nerveux central, baisse du niveau de conscience, agitation, dysphorie, humeur euphorique, hallucinations, altération de l'état mental, changements de l'état mental, miction difficile, rétention urinaire, hypoxie, dépression respiratoire, détresse respiratoire, fréquence respiratoire réduite, peau moite, dermatite, hypotension.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

L'expérience post-commercialisation acquise aux États-Unis avec OPANA (comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération immédiate non commercialisés au Canada) et OPANA ER met en évidence des effets indésirables qui concordent avec les profils d'effets indésirables établis au cours des essais cliniques. Un programme de surveillance complet et proactif n'a fait ressortir aucun aspect fortement associé à des signalements lorsque le médicament est utilisé tel que prescrit.

Récemment, des cas de décès dû à une utilisation abusive du produit ont été signalés aux États-Unis.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'oxymorphone est largement métabolisée, principalement dans le foie, et subit une réduction ou une conjugaison avec l'acide glucuronique pour former des métabolites actifs et inactifs. Aucune induction de l'activité enzymatique des isoformes 3A4 ou 2C9 du CYP450 n'a été notée lors d'études cliniques portant sur des interactions médicamenteuses avec OPANA ER, de sorte qu'aucun ajustement posologique n'est requis lorsqu'OPANA ER est administré avec des isoformes CYP 3A4 ou CYP 2C9 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOCINÉTIQUE, Métabolisme**).

Interactions médicament-médicament

Dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'OPANA ER et d'autres dépresseurs du SNC, incluant des sédatifs, des hypnotiques, des tranquillisants, des anesthésiques généraux, des phénothiazines, d'autres opioïdes et d'alcool, peut avoir des effets dépresseurs additifs sur le SNC. Chez les patients qui prennent également d'autres dépresseurs du système nerveux central, OPANA ER, (comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée), comme les autres opioïdes, devrait être initié à posologie réduite de 1/3 à 1/2 de la posologie habituelle, et progressivement titré au besoin pour un soulagement adéquat de la douleur, car les effets additifs pourraient provoquer une dépression respiratoire, l'hypotension et une sédation profonde ou le coma (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

OPANA ER, comme d'autres opioïdes, peut accroître l'action de blocage neuromusculaire des myorelaxants et potentialiser une dépression respiratoire.

Analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes

Les analgésiques agonistes/antagonistes (c.-à-d., la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol ou la buprénorphine) ne doivent pas être administrés aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement composé d'un p analgésique agoniste opioïde pur, comme OPANA ER. Dans un tel cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique d'OPANA ER et/ou peuvent précipiter des symptômes de sevrage.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peuvent causer une excitation ou une dépression du SNC, une hypotension ou une hypertension s'ils sont administrés en concomitance avec des opioïdes. OPANA ER est contre-indiqué chez les patients qui prennent des IMAO ou pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement. Les IMAO (dont la procarbazine) ne devraient pas être pris dans les deux semaines précédant ou suivant l'utilisation d'OPANA ER.

Études sur l'interaction avec l'alcool

Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo*, permettent de conclure qu'il existe une interaction entre l'éthanol et les comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée, lorsque les deux sont administrés en concomitance. Cette interaction se manifeste par une augmentation, liée à la dose d'éthanol, de la concentration plasmatique maximale (C_{max}). L'administration concomitante d'un comprimé d'OPANA ER à 40 mg et de 240 ml d'éthanol titré à 40 % a augmenté la C_{max} de 1,7 fois en moyenne, et jusqu'à 2,7 fois chez certains sujets. Au cours de cette étude, le degré d'absorption (aire sous la courbe [ASC]) est resté pratiquement inchangé après l'administration concomitante d'OPANA ER et d'éthanol (240 ml d'éthanol titré à 40 %, à 20 % ou à 4 %) (Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de l'éthanol**).

En plus de l'interaction pharmacocinétique décrite ci-dessus, l'oxymorphone pourrait aussi avoir des effets additifs lorsqu'elle est prise avec de l'alcool, en raison de la dépression du SNC et du risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde ou de coma.

Les patients NE DOIVENT PAS consommer de boissons alcoolisées, ni de médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool, pendant un traitement par OPANA ER. L'ingestion concomitante d'alcool et d'OPANA ER peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues et une surdose d'oxymorphone potentiellement mortelle (voir CONTRE-INDICATIONS).

Interactions médicament-aliment

Deux études ont permis d'évaluer l'effet des aliments sur la biodisponibilité de doses uniques de 20 mg et de 40 mg d'OPANA ER chez des volontaires sains. L'administration de comprimés d'OPANA ER à 20 mg et à 40 mg avec des aliments a fait augmenter la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'oxymorphone de 1,6 fois et de 1,5 fois, respectivement. Par conséquent, OPANA ER doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Cimétidine

Des effets indésirables touchant le SNC (p. ex., confusion, désorientation, dépression respiratoire, apnée et crises convulsives) ont été signalés après l'administration concomitante de cimétidine et d'analgésiques opioïdes; le lien de causalité n'a pas été établi.

Autre

Les anticholinergiques ou d'autres médicaments dotés d'une activité anticholinergique peuvent, lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes, entraîner un risque accru de rétention urinaire et/ou de constipation sévère pouvant entraîner un iléus paralytique.

Aucune inhibition de l'une des principales isoformes du CYP 450 n'a été notée lorsque l'oxymorphone a été incubée avec des microsomes hépatiques humains à des concentrations $\leq 50 \mu\text{M}$. L'activité de l'isoforme CYP 3A4 a été inhibée à des concentrations d'oxymorphone $\geq 150 \mu\text{M}$. Il est donc peu probable que l'oxymorphone et ses métabolites agissent comme des inhibiteurs de l'une des principales enzymes du CYP 450 *in vivo*.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Encadré Mises en garde et précautions importantes**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

OPANA ER (comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée) est un agoniste opioïde et une substance contrôlée inscrite à l'Annexe I dont le risque d'abus s'apparente à celui de la morphine et autres opioïdes.

OPANA ER, comme la morphine et les autres opioïdes prescrits en analgésie, est associé à un risque d'abus et d'usage détourné criminel.

OPANA ER doit être employé seulement chez des patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inefficaces, non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes) ou ne sont pas en mesure de fournir un soulagement adéquat de la douleur (p. ex., opioïdes à libération immédiate).

Les comprimés OPANA ER doivent être avalés entiers; le fait de broyer, mâcher, dissoudre des comprimés à libération prolongée OPANA ER peut provoquer la libération rapide et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de chlorhydrate d'oxymorphone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

OPANA ER doit être pris à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments. L'ingestion concomitante d'aliments et d'OPANA ER peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues et une surdose d'oxymorphone potentiellement fatale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet des aliments).

Les patients NE DOIVENT PAS consommer de boissons alcoolisées, ni de médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool, pendant un traitement par OPANA ER. L'ingestion concomitante d'alcool et d'OPANA ER peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues et une surdose d'oxymorphone potentiellement mortelle (voir CONTRE-INDICATIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de l'éthanol).

Les principes régissant le choix des patients traités par OPANA ER doivent être les mêmes que ceux qui s'appliquent à l'utilisation des autres analgésiques opioïdes à libération prolongée (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Les médecins doivent adapter le traitement à chaque cas en prescrivant des analgésiques non opioïdes, un traitement au besoin par des opioïdes et/ou des produits d'association et un traitement de longue durée par des opioïdes selon un plan progressif de prise en charge de la douleur, tel qu'il a été défini par l'Organisation mondiale de la Santé, la Société canadienne pour le traitement de la douleur et Société Américaine de la Douleur.

Les professionnels de la santé doivent respecter les principes appropriés de gestion de la douleur en effectuant une évaluation minutieuse et une surveillance continue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Comme avec n'importe quel médicament opioïde, il faut personnaliser le schéma posologique, en tenant compte de l'expérience préalable de chaque patient en matière de traitement analgésique.

Les éléments à considérer dans le choix de la dose initiale d'OPANA ER sont les suivants :

1. La dose quotidienne totale, la puissance et les caractéristiques spécifiques de l'opioïde que le patient prenait auparavant;
2. L'estimation de la puissance relative utilisée pour le calcul de la dose équivalente d'oxymorphone requise;
3. Le degré de tolérance du patient aux opioïdes;
4. L'âge, l'état général et les problèmes de santé du patient;
5. Les analgésiques non opioïdes et les autres médicaments pris en concomitance;

6. Le type et l'intensité de la douleur du patient;
7. L'équilibre entre la maîtrise de la douleur et les effets indésirables;
8. Les facteurs de risque d'abus, de toxicomanie ou de mauvais usage, y compris des antécédents d'abus, de toxicomanie ou de mauvais usage.

Posologie et modification posologique recommandées

Bien qu'une administration symétrique sur 24 heures (même dose le matin et le soir, toutes les 12 heures) convienne à la majorité des patients, certains pourraient bénéficier d'une administration asymétrique (doses différentes le matin et le soir) adaptée aux caractéristiques de leur douleur. Il est généralement approprié d'utiliser un seul opioïde à libération prolongée pour un traitement sur 24 heures.

Par conséquent, les recommandations posologiques ci-dessous doivent uniquement être considérées comme des approches suggérées susceptibles de guider la prise de décisions cliniques au fil du temps pour le traitement de la douleur de chaque patient.

Instauration du traitement

Patients naïfs aux opioïdes (patients ne recevant pas d'opioïdes de façon régulière)

Il est recommandé que la dose soit augmentée individuellement pour chaque patient, de préférence par paliers de 5 mg toutes les 12 heures, et cela tous les 3 à 7 jours, jusqu'à l'obtention d'une analgésie adéquate et d'un minimum d'effets indésirables, sous la supervision étroite du médecin prescripteur (voir **ESSAIS CLINIQUES, Étude de 12 semaines chez des patients naïfs aux opioïdes atteints d'une lombalgie chronique**).

Les comprimés de 20 mg ou plus doivent être administrés uniquement aux patients qui ont acquis une tolérance aux opioïdes et qui ont besoin de doses équivalentes d'oxymorphone de 20 mg ou plus par jour. Une seule dose de 20 mg ou plus peut avoir des conséquences médicales graves, dont une dépression respiratoire mortelle, chez les patients qui n'ont pas déjà été exposés à des doses quotidiennes similaires d'opioïdes lors de l'instauration d'OPANA ER ou du passage à OPANA ER.

Patients tolérants aux opioïdes (patients recevant actuellement des opioïdes)

Passage d'un autre opioïde oral à OPANA ER

Il faut arrêter tout autre analgésique opioïde à libération prolongée sur 24 heures lors de l'instauration d'un traitement par OPANA ER.

Pour le passage d'un autre opioïde à OPANA ER, les médecins et les autres professionnels de la santé sont priés de consulter l'information publiée sur la puissance relative des opioïdes, en gardant à l'esprit que les rapports de conversion sont seulement approximatifs. En général, il est plus sûr d'instaurer le traitement par OPANA ER en administrant la moitié de la posologie quotidienne totale calculée d'OPANA ER (voir le tableau des rapports de conversion ci-dessous) divisée en 2 doses égales, administrées à 12 heures d'intervalle. La dose initiale d'OPANA ER peut être augmentée graduellement jusqu'à l'obtention d'un soulagement adéquat de la douleur sans effets indésirables inacceptables.

Le tableau ci-dessous fournit les doses équivalentes approximatives, et peut servir de guide pour la conversion. **Les rapports de conversion et les doses équivalentes approximatives qui y sont présentés ne doivent être utilisés que pour le passage de l'opioïde en cours à OPANA ER.**

Au cours d'un essai clinique de phase III avec période d'ajustement en mode ouvert, le passage de l'opioïde en cours à OPANA ER a été effectué en utilisant le tableau ci-dessous comme guide. En général, les patients ont réussi à atteindre une dose stable d'OPANA ER en l'espace de 4 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES, Étude de 12 semaines chez des patients atteints d'une lombalgie chronique qui avaient déjà été traités par des opioïdes**). Il existe une grande variabilité interindividuelle en ce qui a trait à la puissance relative des différents opioïdes et des différentes préparations d'opioïdes.

Tableau 2 : Rapports de conversion pour le passage à OPANA ER

Opioïde	Dose équivalente approximative	Rapport de conversion ^a de la dose orale
	Orale	
Oxymorphone	10 mg	1
Hydrocodone	20 mg	0,5
Oxycodone	20 mg	0,5
Méthadone ^b	20 mg	0,5
Morphine	30 mg	0,333

^a Rapport pour la conversion de la dose orale de l'opioïde en cours vers la dose équivalente approximative d'oxymorphone. Choisissez l'opioïde et multipliez la dose par le rapport de conversion pour calculer la dose orale équivalente approximative d'oxymorphone.

- **Les rapports de conversion et les doses équivalentes approximatives présentés dans ce tableau de conversion ne doivent être utilisés que pour le passage de l'opioïde en cours à OPANA ER.**
- Calculez la dose quotidienne totale de l'opioïde et multipliez-la par le rapport de conversion pour obtenir la dose quotidienne totale d'oxymorphone.
- Pour les patients traités par une association d'opioïdes, calculez la dose orale approximative d'oxymorphone correspondant à chaque opioïde et faites l'addition pour estimer la dose d'oxymorphone quotidienne totale.
- La dose d'OPANA ER peut être augmentée graduellement, par paliers de 5 à 10 mg toutes les 12 heures, tous les 3 à 7 jours, jusqu'à l'obtention d'un soulagement adéquat de la douleur avec effets indésirables acceptables (voir Individualisation de la dose).

^b **Il est extrêmement important de surveiller étroitement tous les patients passant de la méthadone à d'autres agonistes opioïdes.** Le rapport entre la méthadone et les autres agonistes opioïdes peut varier considérablement en fonction de la dose précédente. La méthadone a une longue demi-vie et a tendance à s'accumuler dans le plasma.

Individualisation de la dose

Une fois le traitement instauré, le soulagement de la douleur et les autres effets des opioïdes doivent être évalués fréquemment. La dose doit être augmentée jusqu'à l'obtention d'un soulagement adéquat (en général, une douleur légère ou une absence de douleur). Les patients qui ont des accès de douleur peuvent avoir besoin d'un changement de dose, d'opioïdes à courte durée d'action ou d'agents non opioïdes tels que l'acétaminophène ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Si des signes d'effets indésirables excessifs liés aux opioïdes sont observés, la prochaine dose doit être réduite. L'ajustement posologique doit permettre d'obtenir un juste équilibre entre le soulagement de la douleur et les effets indésirables liés aux opioïdes. Si des effets indésirables importants surviennent avant que l'objectif thérapeutique (douleur légère ou absence de douleur) soit atteint, ceux-ci doivent être traités

de façon énergique. Une fois que les effets indésirables sont maîtrisés, l'ajustement posologique à la hausse doit se poursuivre jusqu'à l'atteinte d'un soulagement acceptable de la douleur.

Pendant les périodes où les besoins d'analgésie sont changeants, y compris pendant l'ajustement initial, des communications fréquentes sont recommandées entre le médecin, les autres membres de l'équipe soignante, le patient et son aidant ou sa famille. Les patients et leurs proches doivent être informés des effets indésirables courants potentiels, ce qui diminue les craintes liées aux opioïdes et favorise leur utilisation optimale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

OPANA ER est contre-indiqué chez les patients présentant une altération modérée ou grave de la fonction hépatique. OPANA ER doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez ces derniers, il faut commencer par la plus faible dose possible et l'augmenter lentement en surveillant de près l'apparition d'effets indésirables (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Une étude portant sur l'utilisation d'OPANA ER chez des sujets présentant un dysfonctionnement rénal a montré qu'une insuffisance rénale modérée ou grave était associée à une excrétion rénale moindre de l'oxymorphone et de son principal métabolite urinaire, entraînant une biodisponibilité accrue (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, OPANA ER doit être administré avec prudence et à une dose réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.

Utilisation avec des dépresseurs du SNC

OPANA ER, comme tous les analgésiques opioïdes, doit être administré à une dose initiale allant du tiers (1/3) à la moitié (1/2) de la dose habituelle chez les patients qui reçoivent en concomitance d'autres dépresseurs du système nerveux central, tels que sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines et tranquillisants, compte tenu du risque de dépression respiratoire, d'hypotension et de sédation profonde ou de coma (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Gériatrie

Chez les patients âgés, il faut choisir la dose initiale d'OPANA ER avec soin, celle-ci devant se situer dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique. Cette mesure viendrait adresser la fréquence plus accrue, chez les patients âgés, de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies et de traitements médicamenteux concomitants.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

OPANA ER n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car les doses assurant une utilisation sûre et efficace d'OPANA ER n'ont pas été établies dans cette population de patients.

Maintien du traitement

OPANA ER est un analgésique opioïde destiné à la prise en charge de la douleur lorsqu'il convient d'utiliser un analgésique opioïde. Durant le traitement, il est important de réévaluer constamment le

patient recevant OPANA ER, en accordant une attention particulière au maintien du soulagement de la douleur et à la fréquence relative d'effets indésirables associés au traitement. Si la douleur s'amplifie, il faut essayer de trouver l'origine de la douleur accrue, tout en corrigeant la dose et/ou en utilisant un analgésique adjuvant tel que l'acétaminophène ou un AINS.

Arrêt du traitement

Lorsque le traitement par OPANA ER n'est plus nécessaire, la dose doit être diminuée graduellement de manière à prévenir les signes et symptômes de sevrage chez le patient présentant une dépendance physique. Il est recommandé d'appliquer une baisse graduelle de la dose par petits paliers, par exemple de 50 % tous les 2 jours, jusqu'à la plus faible dose possible, palier auquel le traitement peut être arrêté en toute sécurité.

Dose oubliée

Il faut aviser les patients de ne pas prendre de comprimés additionnels et de ne pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée. OPANA ER doit être pris une fois toutes les 12 heures, environ.

Disposition

OPANA ER doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation. OPANA ER ne doit pas être pris devant des enfants, car ces derniers pourraient vouloir imiter le geste.

Les comprimés OPANA ER non utilisés ou périmés doivent être éliminés de façon adéquate, dès qu'ils ne sont plus nécessaires, pour éviter que d'autres personnes ne soient exposées accidentellement au médicament, y compris des enfants ou des animaux de compagnie. S'il faut les entreposer temporairement avant leur disposition, il est possible d'obtenir dans une pharmacie un contenant scellé à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments fermant à clé.

OPANA ER ne doit jamais être jeté avec les ordures ménagères. Le recours à un programme de récupération offert en pharmacie pour l'élimination du médicament est recommandé.

SURDOSAGE

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

Signes et symptômes

Une surdose d'opioïdes est caractérisée par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire et/ou du volume courant, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême évoluant en stupeur ou en coma, une flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, un myosis et, parfois, une bradycardie et une hypotension. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque, l'œdème pulmonaire et la mort.

OPANA ER peut causer un myosis, même dans l'obscurité totale. Un myosis extrême est un signe de surdose d'opiacés, mais n'est pas pathognomonique (p. ex., les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie dans des cas de surdose (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Système nerveux central**).

Traitement

Dans le traitement d'un surdosage d'OPANA ER, il faut surtout veiller à rétablir la perméabilité des voies aériennes et instaurer une ventilation spontanée assistée ou contrôlée. Des mesures de soutien (p. ex., oxygène et vasopresseurs) doivent être utilisées dans la prise en charge du choc circulatoire et de l'œdème pulmonaire accompagnant une surdose, si elles sont indiquées. L'arrêt cardiaque ou les arythmies peuvent exiger un massage cardiaque ou une défibrillation. Il peut être nécessaire de vider ou d'évacuer le contenu gastrique pour éliminer le médicament non absorbé. Avant d'effectuer une tentative de traitement par vidage gastrique ou par charbon activé, il faut s'assurer de protéger les voies aériennes.

Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste opioïde, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle aux opioïdes, dont OPANA ER. Il faut donc administrer une dose appropriée de chlorhydrate de naloxone (dose initiale habituelle chez les adultes : 0,4 à 2 mg), de préférence par voie intraveineuse et procéder en parallèle à la réanimation respiratoire. Le nalméfène, un antagoniste opioïde pur, peut aussi être utilisé comme antidote spécifique en cas de dépression respiratoire due à un surdosage d'opioïdes. Comme la durée d'action d'OPANA ER peut dépasser celle de l'antagoniste, il faut garder le patient sous surveillance constante et lui administrer au besoin des doses répétées de l'antagoniste, conformément à la monographie de celui-ci, pour maintenir une respiration adéquate. Se référer aux renseignements posologiques de l'antagoniste opioïde spécifique pour des détails sur l'utilisation appropriée.

Chez les patients recevant OPANA ER, les antagonistes opioïdes ne doivent pas être administrés en l'absence de dépression respiratoire ou circulatoire cliniquement significative, secondaire à une surdose d'OPANA ER. Ils doivent être administrés avec prudence aux personnes ayant une dépendance physique connue ou présumée, à tout agoniste opioïde y compris OPANA ER. Dans de tels cas, une inversion brusque ou complète des effets des opioïdes peut provoquer un syndrome d'abstinence aigu. Chez une personne physiquement dépendante des opioïdes, l'administration de l'antagoniste à la dose habituelle déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité du syndrome de sevrage dépendra du degré de dépendance physique et de la dose d'antagoniste administrée. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, il peut être nécessaire d'administrer un agent de blocage neuromusculaire pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. La rigidité musculaire peut aussi répondre au traitement par l'antagoniste opioïde.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'oxymorphone est un agoniste opioïde dont l'action thérapeutique principale est l'analgésie. La morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone, le fentanyl, la codéine, l'hydrocodone et le tramadol sont d'autres substances qui sont aussi membres de la classe des agonistes opioïdes. En plus de l'analgésie, les effets pharmacologiques des agonistes opioïdes sont notamment l'anxiolyse, l'euphorie, la sensation de détente, la dépression respiratoire, la constipation, le myosis et la suppression du réflexe de la toux. Comme pour tous les analgésiques agonistes opioïdes purs, des doses croissantes produisent une analgésie croissante, contrairement à ce qui est observé pour les agonistes-antagonistes mixtes et les analgésiques non opioïdes, dont l'effet analgésique plafonne avec des doses croissantes. Avec les analgésiques agonistes opioïdes purs, aucune dose maximale n'est définie; le plafond de l'efficacité analgésique est

déterminé seulement par les effets indésirables, les plus sérieux étant notamment la somnolence et la dépression respiratoire.

Système nerveux central

Le mécanisme exact expliquant l'action analgésique des opioïdes n'est pas connu. Toutefois, des récepteurs opioïdes du SNC spécifiques pour des composés endogènes à activité pseudo-opioïde ont été repérés dans le cerveau et la moelle épinière, et jouent un rôle dans les effets analgésiques de ce médicament. Des récepteurs opioïdes ont également été repérés dans le système nerveux périphérique (SNP). Le rôle de ces récepteurs dans les effets analgésiques de ces médicaments n'est pas connu.

Les opioïdes produisent une dépression respiratoire, vraisemblablement en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des centres respiratoires du tronc cérébral à répondre aux augmentations de la pression de dioxyde de carbone et de la stimulation électrique.

Les opioïdes suppriment le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Les effets antitussifs peuvent se manifester avec des doses inférieures à celles qui sont habituellement requises pour obtenir l'analgésie. Les opioïdes causent un myosis, même dans l'obscurité totale. Les micropupilles sont un signe de surdose d'opioïdes, mais elles ne sont pas pathognomoniques (p. ex., les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie dans des cas de surdose (voir **SURDOSAGE, Signes et symptômes**).

Muscles du tube digestif et autres muscles lisses

Les opioïdes entraînent une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antré de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est ralentie et les contractions propulsives sont diminuées. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon sont diminuées, alors que le tonus peut être augmenté jusqu'au spasme causant la constipation. Les autres effets liés aux opioïdes comprennent une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et hépatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations transitoires de la concentration sérique d'amylase.

Système cardiovasculaire

Les opioïdes produisent une vasodilatation périphérique qui peut causer une hypotension orthostatique. Une libération d'histamine peut survenir et contribuer à l'hypotension induite par les opioïdes. La libération d'histamine peut se manifester entre autres par une hypotension orthostatique, un prurit, des bouffées vasomotrices, une rougeur oculaire et des sueurs. Des études menées chez des animaux ont montré que l'oxymorphone est moins susceptible de provoquer une libération d'histamine que les autres opioïdes.

Système endocrinien

Les opioïdes exercent différents effets sur la sécrétion d'hormones. Ils inhibent la sécrétion de l'ACTH, du cortisol et de l'hormone lutéinisante (LH) chez l'humain. Ils stimulent aussi la sécrétion de la prolactine et de l'hormone de croissance, de même que la sécrétion d'insuline et de glucagon par le pancréas chez l'humain et d'autres espèces (rat et chien). Il a été démontré que la sécrétion de thyroestimuline (TSH) est à la fois inhibée et stimulée par les opioïdes.

Système immunitaire

Les opioïdes ont divers effets sur les fonctions du système immunitaire dans des modèles *in vitro* et animaux. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Pharmacodynamie

Relation entre la concentration et l'efficacité

Des études effectuées chez des volontaires sains mettent en évidence des relations prévisibles entre la dose d'OPANA ER et les concentrations plasmatiques d'oxymorphone.

La concentration minimale d'oxymorphone requise pour que l'analgésie soit efficace varie considérablement d'un patient à l'autre, surtout chez les patients qui ont déjà été traités par des agonistes opioïdes puissants. Par conséquent, l'ajustement posologique doit être individualisé pour permettre l'atteinte d'un équilibre entre les effets thérapeutiques et les effets indésirables. La concentration minimale d'oxymorphone requise pour que l'analgésie soit efficace chez un patient peut augmenter avec le temps en raison d'une intensification de la douleur, de l'évolution de la maladie, de l'apparition d'un nouveau syndrome de douleur et/ou du développement d'une tolérance aux analgésiques.

Relation entre la concentration et les effets indésirables

OPANA ER est associé aux effets indésirables typiques des opioïdes. Il existe une relation générale entre l'augmentation de la concentration plasmatique d'opioïdes et l'augmentation de la fréquence d'effets indésirables tels que les nausées, les vomissements, les effets sur le SNC et la dépression respiratoire.

Comme avec tous les opioïdes, la dose doit être individualisée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une dose d'analgésique efficace chez un patient donné pourrait être trop forte pour être tolérée chez un autre.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'oxymorphone prise par voie orale est d'environ 10 %. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes après 3 jours d'administration de doses multiples.

Le tableau 3 présente les valeurs des paramètres pharmacocinétiques obtenues après l'administration de doses unique et multiples d'OPANA ER en comprimés. À l'état d'équilibre, la proportionnalité des doses a été établie avec les comprimés d'OPANA ER à 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg pour la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et le degré d'absorption (aire sous la courbe [ASC]).

Tableau 3 : Valeurs moyennes (\pm écarts-types) des paramètres pharmacocinétiques d'OPANA ER

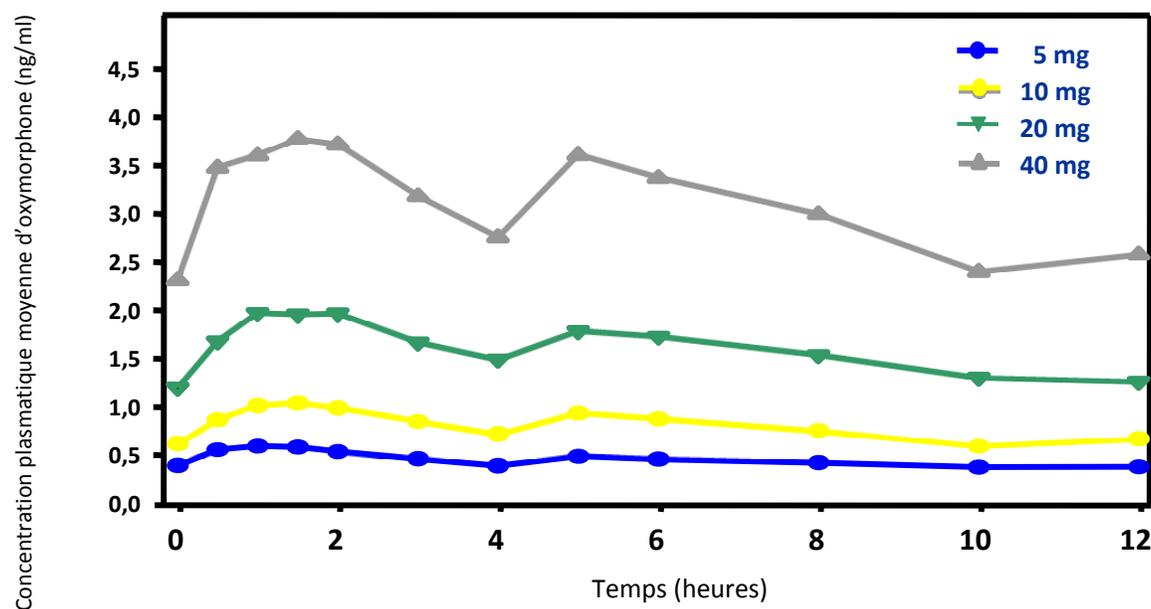
Schéma	Dose	C _{max} (ng/ml)	ASC ^a (ng•h/ml)	t _{1/2} (h)
Dose unique	5 mg	0,27 \pm 0,13	2,13 \pm 1,28	11,30 \pm 10,81
	10 mg	0,65 \pm 0,29	6,66 \pm 3,55	9,83 \pm 5,68
	20 mg	1,21 \pm 0,77	15,08 \pm 6,95	9,89 \pm 3,21
	40 mg	2,59 \pm 1,65	35,37 \pm 16,19	9,35 \pm 2,94
Doses multiples ^b	5 mg	0,70 \pm 0,55	5,60 \pm 3,87	S.O.
	10 mg	1,24 \pm 0,56	9,77 \pm 3,52	S.O.
	20 mg	2,54 \pm 1,35	19,28 \pm 8,32	S.O.
	40 mg	4,47 \pm 1,91	36,98 \pm 13,53	S.O.

S.O. = sans objet

^a Valeurs correspondant à l'ASC_T et à l'ASC_{tau} pour des doses uniques et multiples, respectivement.

^b Résultats après 5 jours d'administration toutes les 12 heures.

Figure 1 : Concentration plasmatique moyenne d'OPANA ER à l'état d'équilibre



Effet des aliments

L'effet de la nourriture sur la biodisponibilité a été évalué par deux études sur des doses uniques de 20 et de 40 mg d'OPANA ER chez des volontaires sains. L'administration de comprimés d'OPANA ER à 20 et à 40 mg a augmenté la C_{max} d'oxymorphone de 1,6 fois et de 1,5 fois, respectivement, mais a peu changé le degré d'absorption de l'oxymorphone (augmentations de l'ASC moyenne d'au plus 12 %).

Après l'administration d'une dose orale unique de 40 mg, une C_{max} moyenne d'oxymorphone de 2,8 ng/ml a été atteinte à un T_{max} médian de 1 heure chez les sujets à jeun, comparativement à une valeur maximale de 4,25 ng/ml à un T_{max} médian de 2 heures chez les sujets qui avaient pris la dose après un déjeuner riche en lipides. De même, après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg, les C_{max} moyennes d'oxymorphone ont été de 1,1 et de 1,8 ng/ml chez des sujets à jeun et non à jeun,

respectivement. Par conséquent, OPANA ER doit être administré au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Effet de l'éthanol

Interaction entre OPANA ER et l'alcool *in vivo*

L'effet de l'alcool (à 40 %, à 20 % et à 4 %) sur la biodisponibilité a été évalué par une étude *in vivo* d'une dose unique de 40 mg d'OPANA ER chez des volontaires sains, à jeun. Après l'administration d'une dose orale unique de 40 mg, une C_{\max} moyenne d'oxymorphone de 2,4 ng/ml a été observée à un T_{\max} médian de 2 heures chez les sujets à jeun. Après l'administration concomitante d'OPANA ER et d'alcool (240 ml d'éthanol titré à 40 %) à des sujets à jeun, la C_{\max} moyenne d'oxymorphone a été de 3,9 ng/ml à un T_{\max} médian de 1,5 heure (plage de 0,75 à 6 heures).

L'administration concomitante de 240 ml d'éthanol titré à 40 % et d'une dose de 40 mg d'OPANA ER a augmenté la C_{\max} de 1,7 fois en moyenne, et jusqu'à 2,7 fois chez certains sujets. L'administration concomitante de 240 ml d'éthanol à 20 % a augmenté la C_{\max} de 1,3 fois en moyenne et jusqu'à 2,6 fois chez certains sujets, alors que l'administration concomitante de 240 ml d'éthanol à 4 % a augmenté la C_{\max} de 1,1 fois. L'administration concomitante d'éthanol et d'OPANA ER n'a pas eu d'effet important sur le degré d'absorption de l'oxymorphone (augmentations de l'ASC moyenne d'au plus 11 % après l'administration concomitante d'éthanol à 40 %).

L'oxymorphone peut, selon toute vraisemblance, avoir des effets additifs lorsqu'elle est prise avec de l'alcool, en raison de la dépression du SNC et du risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de coma ou de mort.

L'utilisation concomitante d'OPANA ER et de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Distribution

La distribution de l'oxymorphone dans différents tissus n'a fait l'objet d'aucune étude formelle. L'oxymorphone est peu liée aux protéines plasmatiques humaines; son taux de liaison est de l'ordre de 10 à 12 %.

Métabolisme

L'oxymorphone est largement métabolisée, principalement dans le foie, et subit une réduction ou une conjugaison avec l'acide glucuronique qui la convertit en métabolites actifs et inactifs. Ses deux principaux métabolites sont l'oxymorphone-3-glucuronide et la 6-OH-oxymorphone. L'ASC plasmatique moyenne de l'oxymorphone-3-glucuronide est quelque 90 fois plus grande que celle de la molécule mère. L'activité pharmacologique du métabolite glucuronide n'a pas été évaluée. La 6-OH-oxymorphone s'est révélée dotée d'une bioactivité analgésique au cours d'études chez les animaux. L'ASC plasmatique moyenne de la 6-OH-oxymorphone correspond à environ 70 % de celle de l'oxymorphone après l'administration de doses orales uniques, mais est pratiquement équivalente à celle de la molécule mère à l'état d'équilibre.

Excrétion

Puisque l'oxymorphone est largement métabolisée, moins de 1 % de la dose administrée est excrétée telle quelle dans l'urine. En moyenne, une fraction de 33 à 38 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme d'oxymorphone-3-glucuronide, et une fraction de 0,25 à 0,62 % l'est sous forme de 6-OH-oxymorphone chez des sujets ayant des fonctions hépatique et rénale normales. Chez les animaux ayant reçu de l'oxymorphone radiomarquée, environ 90 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les 5 jours suivants. La majeure partie de la radioactivité dérivée de l'oxymorphone a été retrouvée dans l'urine et les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité d'OPANA ER chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie : Les concentrations plasmatiques d'oxymorphone administrée sous forme de comprimé à libération prolongée ont été environ 40 % plus élevées chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'oxymorphone, de la 6-OH-oxymorphone et de l'oxymorphone-3-glucuronide ont été environ 40 % plus élevées chez les sujets âgés (≥ 65 ans) que chez les sujets plus jeunes (18 à 40 ans). En moyenne, un âge supérieur à 65 ans a été associé à une multiplication de l'ASC de l'oxymorphone par un facteur de 1,4 et de la C_{\max} par un facteur de 1,5. Cette observation ne semble pas liée à une différence de poids corporel, de métabolisme ou d'excrétion de l'oxymorphone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie**).

Sexe :

L'administration de doses unique et multiple d'OPANA ER chez des volontaires adultes de sexe masculin et féminin a permis une évaluation fondée sur le genre. Une tendance constante vers des valeurs d'ASC_{éq} et de C_{\max} légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes a été observée; toutefois, aucune différence n'a été notée entre les genres, une fois les valeurs de l'ASC_{éq} et de C_{\max} ont été ajustées en fonction du poids corporel.

Insuffisance hépatique : Le foie joue un rôle important dans la clairance présystémique de l'oxymorphone administrée par voie orale. Par conséquent, la biodisponibilité de l'oxymorphone prise par voie orale peut être nettement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Au cours d'une étude menée avec une formulation d'oxymorphone à libération prolongée, la cinétique de l'oxymorphone a été comparée chez 6 patients, 5 patients et 1 patient atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement, et 12 sujets ayant une fonction hépatique normale. La biodisponibilité de l'oxymorphone a été augmentée de 1,6 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et de 3,7 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique grave, la biodisponibilité a été augmentée de 12,2 fois. L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet important sur la demi-vie de l'oxymorphone. OPANA ER est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **CONTRE-INDICATIONS; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale : Au cours d'une étude menée avec une formulation d'oxymorphone à libération prolongée chez 24 patients atteints d'un dysfonctionnement rénal, des augmentations de 26 %, de 57 % et

de 65 % de la biodisponibilité de l'oxymorphone ont été observées chez les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 ml/min; n = 8), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min; n = 8) et grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min; n = 8), respectivement, par rapport à des sujets témoins.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à température ambiante de 15 à 30 °C.

Les comprimés sont offerts dans un contenant hermétique, muni d'un dispositif de fermeture à l'épreuve des enfants.

Les patients et leur famille doivent être informés de rapporter à la pharmacie les comprimés inutilisés dont ils n'ont plus besoin, pour fin de destruction.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OPANA^{MD} ER (comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée) est offert comme suit, en flacon de 100 comprimés muni d'un dispositif de fermeture à l'épreuve des enfants :

5 mg : Comprimé convexe pelliculé rose, de forme octogonale, marqué d'un « 5 » en creux sur un côté et lisse de l'autre.

10 mg : Comprimé convexe pelliculé orange pâle, de forme octogonale, marqué d'un « 10 » en creux sur un côté et lisse de l'autre.

20 mg : Comprimé convexe pelliculé vert pâle, de forme octogonale, marqué d'un « 20 » en creux sur un côté et lisse de l'autre.

40 mg : Comprimé convexe pelliculé jaune, de forme octogonale, marqué d'un « 40 » en creux sur un côté et lisse de l'autre.

Ingrédients non médicinaux : sulfate de calcium dihydraté, D&C jaune n° 10 (20 mg, 40 mg), dextrose monohydraté, éthylcellulose, AD&C bleu n° 1 (20 mg), AD&C jaune n° 6 (10 mg, 20 mg, 40 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), lactose (40 mg), gomme de caroube, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 (5 mg, 10 mg, 20 mg), dioxyde de silicium, fumarate de stéaryle sodique, dioxyde de titane, triacétate (40 mg), triacétine, gomme de xanthane.

TIMERx[®], un dispositif exclusif de libération contrôlée, régule la libération du médicament à l'intérieur des comprimés OPANA ER en contrôlant la vitesse de pénétration de l'eau dans la solide couche de gel polysaccharidique de même que l'expansion subséquente du gel qui libère le médicament actif.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate d'oxymorphone

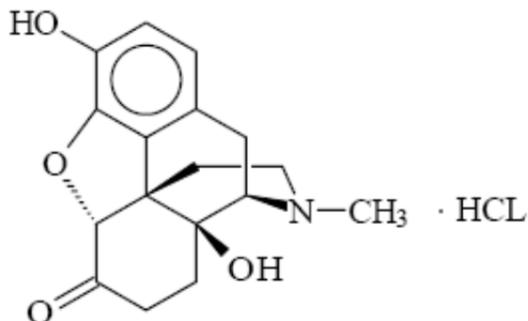
Nom chimique : Chlorhydrate de 4,5 α -époxy-3,14-dihydroxy-17-méthylmorphinan-6-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule moléculaire : $C_{17}H_{19}NO_4 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 337,86 (oxymorphone sous forme de chlorhydrate [sel])
301,41 (oxymorphone sous forme de base)

Formule développée : Chlorhydrate d'oxymorphone



Propriétés physicochimiques : Poudre inodore blanche ou légèrement blanc cassé, peu soluble dans l'alcool et l'éther, mais très soluble dans l'eau. Le pK_{a1} et le pK_{a2} de l'oxymorphone à 37 °C sont de 8,17 et de 9,54, respectivement. Le coefficient de partage octanol/eau à une température de 37 °C et à un pH de 7,4 est de 0,98.

ESSAIS CLINIQUES

OPANA ER (comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée)

L'innocuité et l'efficacité d'OPANA ER ont été évaluées dans le cadre de trois études cliniques pivots menées chez des sujets atteints d'ostéoartrite et d'une lombalgie chronique.

Arthrose

Deux études contrôlées à double insu ont été menées pour comparer les effets analgésiques d'OPANA ER versus un placebo et une autre formulation à libération contrôlée, chez des patients atteints d'arthrose.

Dans la première étude (durée du traitement = 4 semaines; N = 491), qui portait sur les doses de 20 mg et de 40 mg, OPANA ER à 40 mg a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, pour ce qui est de la variation réelle de l'intensité de la douleur due à l'arthrose entre le début de l'étude et la semaine 3 (-29,8 vs -18,4 respectivement, $p = 0,008$), de même qu'une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo à la semaine 4 (-33,7 vs -19,7 respectivement, $p = 0,0017$). Les critères secondaires d'évaluation d'efficacité ont corroboré les résultats obtenus pour le principal critère d'évaluation d'efficacité.

La deuxième étude sur l'arthrose (durée du traitement = 2 semaines; N = 370) portait sur les doses de 10 mg, de 40 mg et de 50 mg. Elle a démontré la supériorité statistiquement significative d'OPANA ER à 40 mg et à 50 mg par rapport au placebo ($p = 0,012$ et $0,006$, respectivement) pour le soulagement de la douleur due à l'arthrose, tel qu'il a été mesuré par la variation du score d'intensité de la douleur à l'échelle visuelle analogique (EVA).

Lombalgie chronique

Une étude à double insu et à doses variables avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'OPANA ER pour la lombalgie chronique (durée du traitement = 18 jours; N = 330) et de comparer OPANA ER à un placebo et à une autre formulation d'opioïde à libération contrôlée. Les résultats confirment l'efficacité du traitement par OPANA ER pour le soulagement de la lombalgie chronique. Le score EVA d'intensité de la douleur a montré que l'effet d'OPANA ER a été statistiquement supérieur à celui du placebo ($p = 0,0001$). Pendant la phase de traitement à double insu, un soulagement satisfaisant de la douleur a été obtenu avec une dose quotidienne moyenne d'environ 79 mg d'oxymorphone à libération prolongée.

L'efficacité et l'innocuité d'OPANA ER ont aussi été évaluées dans des études cliniques contrôlées et à double insu chez des patients qui avaient déjà ou non été traités par des opioïdes et qui souffraient de douleurs modérées à sévères, y compris de lombalgie chronique. Au cours de ces essais, OPANA ER a produit une analgésie statistiquement et cliniquement supérieure par rapport au placebo, et ce, pour les critères principal et secondaires d'évaluation.

Étude de 12 semaines chez des patients atteints d'une lombalgie chronique qui n'avaient jamais été traités par des opioïdes (opioïdes-naïfs)

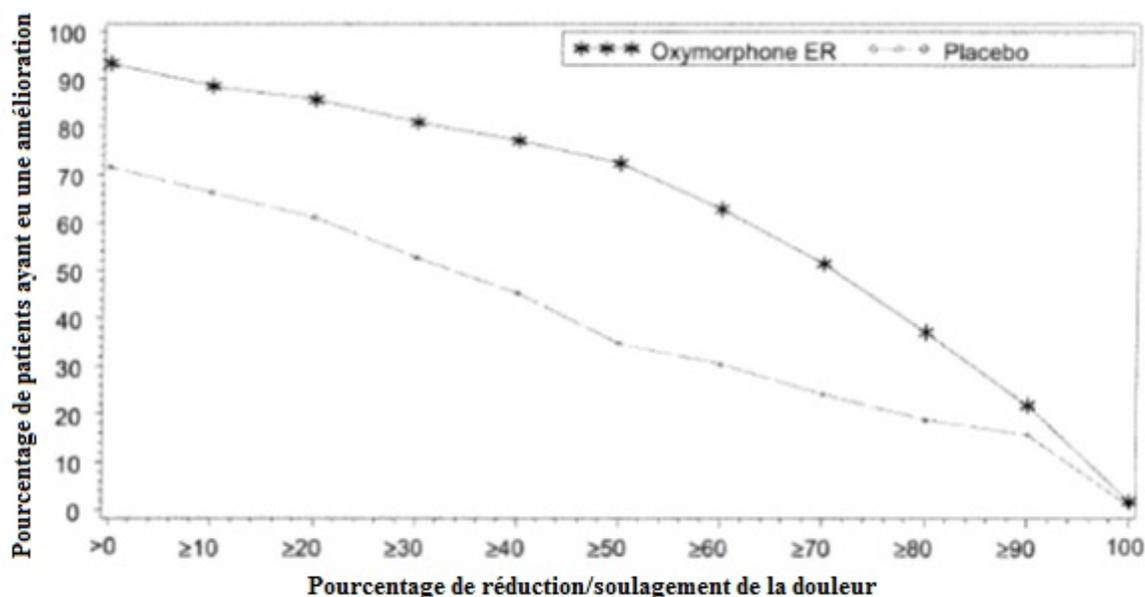
L'étude, menée chez des patients atteints d'une lombalgie chronique répondant de façon sous-optimale au traitement en cours par des analgésiques non opioïdes, a commencé par une phase d'ajustement posologique en mode ouvert de 4 semaines. Le traitement par OPANA ER a été amorcé par une dose de 5 mg, toutes les 12 heures, pendant 2 jours. La dose a ensuite été augmentée par paliers de 5 à 10 mg

toutes les 12 heures, tous les 3 à 7 jours, jusqu'à ce qu'elle soit stable. Chez les patients stabilisés pendant la phase en mode ouvert, le score EVA (moyenne ± écart-type [É.-T.]) est passé de 69,4 ± 11,8 mm au moment de la sélection à 18,5 ± 11,2 mm et à 19,3 ± 11,3 mm dans les groupes OPANA ER et placebo, respectivement, au début de la période à double insu. Une dose tolérable a été atteinte chez 63 % des patients inscrits, lesquels ont été affectés de façon aléatoire à un traitement à double insu de 12 semaines par le placebo ou par leur dose stable d'OPANA ER. Les doses stables (moyenne ± É.-T.) étaient de 39,2 ± 26,4 mg et de 40,9 ± 25,3 mg chez les patients affectés aux groupes OPANA ER et placebo respectivement; les doses quotidiennes totales se sont situées entre 10 et 140 mg. Durant les 4 premiers jours de traitement à double insu, les patients pouvaient utiliser sans restriction des comprimés de 5 mg d'oxymorphone à libération immédiate, toutes les 4 à 6 heures, comme analgésie d'appoint; par la suite, le recours à l'oxymorphone à libération immédiate a été limité à 2 comprimés par jour. Cette limite a servi de méthode de retrait graduel visant à réduire au minimum les symptômes de sevrage des opioïdes chez les patients du groupe placebo.

Soixante-huit % des patients recevant OPANA ER ont complété les 12 semaines de traitement contre quarante-sept % dans le groupe placebo. OPANA ER a produit une analgésie supérieure par rapport au placebo. L'effet analgésique d'OPANA ER s'est maintenu tout au long de la période de traitement à double insu chez 89 % des patients qui ont terminé l'étude. Chez ces patients, le score EVA a diminué, est resté inchangé ou a augmenté de 10 mm entre le jour 7 et la fin de l'étude.

Les patients du groupe OPANA ER ont été significativement plus nombreux (81,4 %) que les patients du groupe placebo (51,7 %) à voir leur score de douleur réduit d'au moins 30 % entre la sélection et la fin de l'étude. La figure 1 illustre la proportion de patients qui ont connu une amélioration à divers degrés entre la sélection et la fin de l'étude.

Figure 1 : Pourcentage de réduction de l'intensité moyenne de la douleur entre la sélection et la visite finale



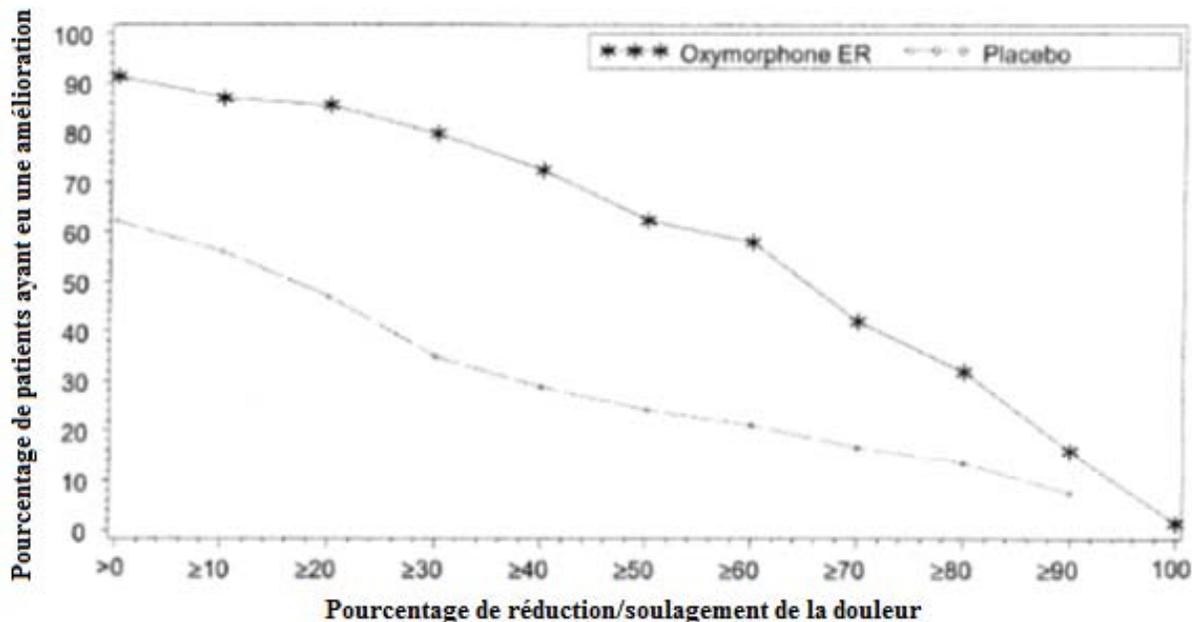
Étude de 12 semaines chez des patients souffrant d'une lombalgie chronique et ayant déjà été traités par des opioïdes

L'étude a commencé par une phase d'ajustement posologique en mode ouvert de 4 semaines, durant laquelle des patients sous traitement de longue durée par des opioïdes ont reçu OPANA ER, administré toutes les 12 heures à une dose à peu près équianalgésique à l'opioïde qu'ils utilisaient avant l'étude.

La proportion de patients ayant suivi le traitement complet de 12 semaines a été de 70 % dans le groupe OPANA ER contre 26 % dans le groupe placebo. OPANA ER a produit une analgésie supérieure par rapport au placebo. L'effet analgésique d'OPANA ER s'est maintenu tout au long de la période de traitement à double insu chez 80 % des patients qui ont terminé l'étude. Chez ces patients, le score EVA a diminué, est resté inchangé ou a augmenté de 10 mm entre le jour 7 et la fin de l'étude.

Les patients du groupe OPANA ER ont été significativement plus nombreux (79,7 %) que les patients du groupe placebo (34,8 %) à voir leur score de douleur réduit d'au moins 30 % entre la sélection et la fin de l'étude. La figure 2 illustre la proportion de patients qui ont connu une amélioration à divers degrés entre la sélection et la fin de l'étude.

Figure 2 : Pourcentage de réduction de l'intensité moyenne de la douleur entre la sélection et la visite finale



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'oxymorphone est un agoniste opioïde dont l'action thérapeutique principale est l'analgésie. La morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone, le fentanyl, la codéine, l'hydrocodone et le tramadol sont

d'autres substances qui appartiennent également à la classe des agonistes opioïdes. En plus de l'analgésie, les effets pharmacologiques des agonistes opioïdes sont notamment l'anxiolyse, l'euphorie, la sensation de détente, la dépression respiratoire, la constipation, le myosis et la suppression du réflexe de la toux. Comme pour tous les analgésiques opioïdes agonistes purs, des doses croissantes produisent une analgésie croissante, contrairement à ce qui est observé pour les agonistes-antagonistes mixtes et les analgésiques non opioïdes, dont l'effet analgésique plafonne avec des doses croissantes. Avec les analgésiques opioïdes agonistes purs, aucune dose maximale n'est définie; le plafond de l'efficacité analgésique est déterminé seulement par les effets indésirables, les plus sérieux étant notamment la somnolence et la dépression respiratoire.

Évaluations non cliniques :

Pharmacodynamie primaire

Les résultats des essais de liaison ont montré que l'oxymorphone et la 6-OH-oxymorphone, son principal métabolite, possèdent une liaison à chacun des sous-types de récepteurs opioïdes : mu, delta 1, delta 2 et kappa. Par rapport à d'autres opioïdes, l'oxymorphone a été constamment plus active que la morphine. En général, l'oxymorphone a été 2 fois, 5 fois et > 10 fois plus active que l'hydromorphone, l'oxycodone et la morphine, respectivement. Les données de pharmacodynamie secondaire semblent indiquer que l'oxymorphone administrée à de fortes doses a produit des effets comportementaux, respiratoires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, thermorégulateurs et antitussifs qui concordent avec ceux d'autres opioïdes.

Pharmacocinétique

Des études métaboliques *in vivo* menées chez des souris et des rats ont permis de déterminer les principaux métabolites de l'oxymorphone. Le pic plasmatique maximal de la radioactivité a été décelé dans les 30 minutes à 3 heures suivant l'administration d'une dose unique par voie orale. Après 24 heures, la quantité de radioactivité récupérée était environ deux fois plus élevée qu'après 3 heures, ce qui suggérerait une recirculation entéro-hépatique. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques chez les deux espèces était uniformément bas, soit d'environ 19 % lors des évaluations faites avec une plage de concentrations de 0,05 µM, de 0,5 µM et de 5,0 µM (5 µM = 0,017 ng/ml).

TOXICOLOGIE

L'oxymorphone a fait l'objet d'études approfondies sur la toxicité de doses orales uniques et répétées chez des souris, des rats et des chiens, sur la mutagénicité/génotoxicité et sur la carcinogénicité chez les souris et les rats, sur la toxicité pour le développement chez des rats et des lapins et sur la toxicité pour la reproduction chez des rats.

Ces études comprenaient :

- Études de toxicité de 3 mois chez la souris, le rat et le chien;
- Série complète d'épreuves de toxicité génétique;
- Études de carcinogénicité de 2 ans chez la souris et le rat;

- Évaluations des effets de l'oxymorphone sur la fertilité et sur le développement embryofœtal et postnatal.

Tableau 4 : Aperçu du programme de toxicologie sur l'oxymorphone

Type d'étude	Voie d'administration Durée	Espèce/souche	Oxymorphone mg/kg
Toxicité à dose unique	Intraveineuse Sans objet	Souris CD-1	0,0/0,0, 10,0/0,0, 30,0/0,0, 100,0/0,0, 200,0/0,0, 0,3/0,0, 10,0/0,2, 30,0/0,6, 100,0/2,0, 200,0/4,0, 0,3/0,006, 3,0/0,0, 3,0/0,06
	Intraveineuse Sans objet	Rats Crl : Sprague-Dawley CD [®] BR (VAF)	0,0/0,0, 10,0/0,0, 30,0/0,0, 100,0/0,0, 0,3/0,0, 1,0/0,0, 10,0/0,2, 30,0/0,6, 100,0/2,0, 3,0/0,0, 0,3/0,006, 1,0/0,02, 3,0/0,06
Toxicité à doses répétées	Orale (gavage) 13 semaines	Souris CD-1	Pour les 5 groupes (1-5) Jours 0 à 6 : 0, 10, 25, 25, 25 Jours 7 à 13 : 0, 10, 25, 50, 50 Jours 14 à 41 : 0, 10, 25, 50, 75 Jours 42 à 49 : 0, 150, 25, 50, 75 Jours 50 à 62 : 0, 300, 25, 50, 75 Jours 63 à 91 : 0, 300, 600, 50, 75
	Intraveineuse 2 semaines	Souris CD-1	0, 0,3, 3,0, 30,0, 0,3/0,006, 3,0/0,06, 30,0/0,6
	Orale (gavage) 13 semaines	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	Pour les 5 groupes (1-5) Jours 0 à 6 : 0, 10, 25, 25, 25 Jours 7 à 13 : 0, 10, 25, 50, 50 Jours 14 à 91 : 0, 10, 25, 50, 75
	Intraveineuse 2 semaines	Rats Crl : Sprague-Dawley CD [®] (SD)	0, 0,3, 0,9, 3,0, 30,0, 0,3/0,006, 0,9/0,018, 3,0/0,06, 30,0/0,6
	Orale (capsule) 36 jours	Chiens beagle	Phase 1 : Jours 0 à 2 : 10 Jours 7 à 9 : 40 Jours 14 à 16 : 20 Phase 2 : Jours 21 à 24 : 5 Jours 25 à 28 : 10 Jours 29 à 32 : 20 Jours 33 à 36 : 40
	Orale (capsule) 13 semaines	Chiens beagle	Pour les 4 groupes (1-4) Jours 0 à 2 : 0, 0,1, 0,1, 0,1 Jours 3 à 6 : 0, 1, 2, 2

Type d'étude	Voie d'administration Durée	Espèce/souche	Oxymorphone mg/kg
			Jours 7 à 29 : 0, 2, 10, 20 Jours 30 à 40 : 0, 2, 10, 30 Jours 41 à 91 : 0, 2, 10, 40
Génotoxicité	<i>In vitro</i> Sans objet	<i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i>	2,64, 7,91, 26,4, 79,1, 211, 632, 1897, 5270 µg/plaque
	<i>In vitro</i> Sans objet	<i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i>	62,5, 125, 250, 500, 1000 µg/plaque
	<i>In vitro</i> Sans objet	Cellules ovariennes de hamster chinois	Non activées : 0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 7,5 µg/ml Activées : 0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 10 µg/ml
	<i>In vitro</i> Sans objet	Lymphocytes de sang périphérique humain	4 heures : 1318, 2635, 5270 µg/ml 20 heures : 250, 700, 1100 µg/ml
	Oral (gavage) Dose unique	Souris ICR	Étude pilote : 250, 500, 750, 1054 mg/kg Test du micronoyau : 125, 250, 500
	Orale (gavage) Dose unique	Souris ICR	250, 500
	Orale (gavage) Dose unique	Souris ICR	250, 500
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	Étude pilote : 50, 75, 100, 150 Test du micronoyau : 10, 20, 40
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	40
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	40
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	40
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	40
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	40
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	Première phase : 20, 40 Deuxième phase : 40
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	40
Carcinogénicité	Orale (gavage) Dose unique	Souris Crl : Swiss CD [®] -1 (ICR) BR	0, 10, 25, 75, 150
	Orale (gavage) Dose unique	Rats Crl : Sprague-Dawley CD [®] (SD) IGS BR	Mâles : 0, 2,5, 5 et 10 Femelles : 0, 5, 10 et 25
Toxicologie de la reproduction et du développement	Orale (gavage) M : 29 jours avant l'appariement jusqu'à 1 jour avant l'euthanasie F : 14 jours avant l'appariement jusqu'au jour 7	Rats Crl : CD [®] (SD) IGS BR	0, 0,1, 1,0, 10, 25, 50

Type d'étude	Voie d'administration Durée	Espèce/souche	Oxymorphone mg/kg
	de la gestation		
	Orale (gavage) M : 28 jours avant l'appariement jusqu'à 1 jour avant l'euthanasie F : 14 jours avant l'appariement jusqu'au jour 7 de la gestation	Rats Crl : CD® (SD) IGS BR	0, 5, 10, 25
	Orale (gavage) F : Jours de gestation 6 à 17	Rats Crl : CD® (SD) IGS BR	0, 1, 10, 25, 35, 50
	Orale (gavage) F : Jours de gestation 6 à 17	Rats Crl : CD® (SD) IGS BR	0, 5, 10, 25
	Orale (gavage) F : Jours de gestation 6 à jour de lactation 20	Rats Crl : CD® (SD) IGS BR	0, 1, 5, 10, 25
	Orale (gavage) Jours de gestation 7 à 20	Lapins blancs de Nouvelle-Zélande	0, 1, 10, 25, 50, 75
	Orale (gavage) Jours de gestation 7 à 20	Lapins blancs de Nouvelle-Zélande	0, 10, 25, 50
Autres études de toxicité	Intradermique, topique Induction dermique : 1 dose Induction topique : jour 8 pendant 48 heures Provocation topique : jour 22 pendant 24 heures	Cobayes Hartley	Induction dermique : 0,2 ml Induction topique : 200 mg Provocation topique : 100 mg (30 % p/p)
	Intraveineuse Dose unique	Lapins blancs de Nouvelle-Zélande	1,0 ml (10 mg/ml)
	Intramusculaire Dose unique	Lapins blancs de Nouvelle-Zélande	1,0 ml (10 mg/ml)
	Sous-cutanée Dose unique	Lapins blancs de Nouvelle-Zélande	1,0 ml (10 mg/ml)
	<i>In vitro</i> Sans objet	Sang, plasma ou sérum humain	0,1 ml (10 mg/ml)

En résumé, les résultats de ces études viennent appuyer l'utilisation clinique sécuritaire de l'oxymorphone. Ils ont de plus révélé que bon nombre des effets associés à un traitement par l'oxymorphone ressemblent beaucoup à ceux qui sont attribués à d'autres opioïdes. Les effets induits par l'oxymorphone décrits dans ces études étaient attendus en grande partie, à la lumière des effets et de la pharmacologie connus d'autres opioïdes. Fait important, aucun des effets toxiques attribués à de fortes doses d'oxymorphone ne constitue un risque pour les êtres humains recevant des doses thérapeutiques de ce médicament pour le traitement de la douleur.

Toxicité à dose unique

Les études sur la toxicité à dose unique ont été effectuées chez des souris et des rats avec des doses allant jusqu'à 300 mg/kg. Aucun signe de toxicité n'a été observé chez l'une ou l'autre des espèces à la dose de 0,3 mg/kg. Des cas de mortalité sont survenus à la dose de 100 mg/kg chez les deux espèces.

Toxicité à doses répétées

Les études sur la toxicité à doses répétées, d'une durée d'au plus 13 semaines, ont été réalisées chez des rongeurs et des chiens beagle. Des signes cliniques (changements du niveau d'activité, excès de léchage/mastication, hyperréactivité, queue redressée [rongeurs]) de même que des réductions du poids corporel et de la quantité de nourriture consommée ont été notés dans toutes les études, généralement à toutes les doses. Ils concordent avec les effets des opioïdes. Chez les souris, les rats et les chiens, il n'y a eu aucune anomalie histologique évoquant une toxicité de l'oxymorphone pour les organes cibles. Des chiens ayant reçu de fortes doses d'oxymorphone pendant 13 semaines ont présenté une hyperplasie biliaire modérée.

Études de génotoxicité

L'oxymorphone ne s'est pas révélée mutagène au test bactérien d'induction de mutation inverse (test d'Ames), et n'a pas produit d'aberrations chromosomiques structurales ou numériques dans les lymphocytes de sang périphérique humain *in vitro*. L'oxymorphone a eu un effet clastogène aux tests du micronoyau *in vivo*. Des résultats similaires ont été rapportés pour la morphine.

Études de carcinogénicité

Deux études de 2 ans pour évaluer la carcinogénicité de l'oxymorphone ont été effectuées chez des rats et des souris. Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été décelé chez l'une ou l'autre des espèces.

Études sur la toxicologie de la reproduction et du développement

Dans le cadre d'études sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire, l'oxymorphone a produit des effets sur l'ovulation des rates, lesquels ont été mis en évidence par des cycles œstraux prolongés, une baisse du nombre de corps jaunes, des sites de nidation et d'embryons viables. La dose sans effet nocif observable pour ces effets était de 5 mg/kg par jour, dont l'ASC est 1,8 fois celle mesurée chez l'humain aux doses thérapeutiques.

L'oxymorphone n'a causé ni malformations ni variations structurales chez les petits des rates ou lapines ayant reçu des doses d'oxymorphone associées à des ASC 9 fois et 6 fois plus élevées, respectivement, que l'ASC mesurée chez les humains prenant une dose de 40 mg toutes les 12 heures.

L'administration d'oxymorphone à des rates gravides au cours d'une étude de toxicité pré- et postnatale a entraîné des cas de mortalité néonatale. Des résultats similaires avaient été obtenus avec d'autres opioïdes.

Autres études de toxicité

D'autres études de génotoxicité ont porté sur le possible lien entre une fréquence accrue d'érythrocytes polychromatiques micronucléés et des variations de la température corporelle induites par l'oxymorphone. Ces études ont été motivées par les effets connus des opioïdes sur les mécanismes de thermorégulation. Les résultats ont indiqué que la fréquence accrue d'érythrocytes polychromatiques micronucléés après l'administration d'oxymorphone était directement liée à une température corporelle accrue, et n'était pas le signe d'une carcinogénicité potentielle de l'oxymorphone.

RÉFÉRENCES

- 1- Hagen N et Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone ER formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79:1428-37.
- 2- Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *New Engl J Med* 1993;330:651-5.
- 3- Peloso P, Bellamy N, Bensen W, Thomson G *et al.* Double-blind randomized placebo controlled trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27:764-771.
- 4- Sinatra RS, Hyde NH, Harrison DM. Oxymorphone revisited. *Semin Anesth* 1988;VII:208-15.
- 5- Watson C et Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in posttherapeutic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
- 6- Paul Sloan *et al.* Effectiveness and safety of oral extended-release oxymorphone for the treatment of cancer pain: a pilot study. *Support Care Cancer* 2005;13:57-65.
- 7- Martin E Hale *et al.* Efficacy and safety of oxymorphone extended release in chronic low back pain: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *The Journal of Pain*, Vol 6, No 1 January 2005: p. 21-28.
- 8- Martin E Hale *et al.* Efficacy and safety of OPANA ER (oxymorphone extended release) for relief of moderate to severe chronic low back pain in opioid-experienced patients: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Pain*, Vol 8, No 2 February 2007: p. 175-184.
- 9- Kevin W Chamberlin *et al.* Oral oxymorphone for pain management. *The Annals of Pharmacotherapy*. July/August 2007 volume 41, p. 1144-1152.
- 10- Richard Rauck *et al.* Titration with oxymorphone extended release to achieve effective long-term pain relief and improve tolerability in opioid-naïve patients with moderate to severe pain. *Pain Medicine*, volume 9 number 7, 2008, p. 777-785.
- 11- Analgésiques opioïdes – Document de Santé Canada publié le 9 novembre 2009. <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/index-fra.php>
- 12- Questions fréquentes sur les analgésiques opioïdes – Document de Santé Canada publié le 9 novembre 2009. <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/index-fra.php>
- 12- Roger Chou *et al.* Opioid Treatment Guidelines. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *The Journal of Pain*, Vol. 10, No. 2 (February), 2009: p. 113-130; disponible en ligne au www.sciencedirect.com
- 13- Hagen N et Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone ER formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79:1428-37.
- 14- Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *New Engl J Med* 1993;330:651-5.

- 15- Peloso P, Bellamy N, Bensen W, Thomson G *et al.* Double-blind randomized placebo controlled trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27:764-771.
- 16- Sinatra RS, Hyde NH, Harrison DM. Oxymorphone revisited. *Semin Anesth* 1988;VII:208-15.
- 17- Watson C et Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in posttherapeutic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
- 18- Steven D. Passik *et al.* Current Risk Assessment and Management Paradigms: Snapshots in the Life of the Pain Specialist. *Pain Medicine*, volume 10. Number S2-2009.
- 19- Douglas L. Gourlay *et al.* Universal Precautions in Pain Medicine: A Rational Approach to the Treatment of Chronic Pain. *Pain Medicine*. Volume 6. Number 2 – 2005.

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^NOPANA^{MD} ER

Comprimés de chlorhydrate d'oxymorphone à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre OPANA ER et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'OPANA ER.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez OPANA ER comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvais usage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort.**
- **Des troubles respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir avec OPANA ER, surtout s'il n'est pas pris selon les directives.**
- **Ne donnez jamais OPANA ER à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une seule dose d'OPANA ER, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit peut causer une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Les mères qui ont pris OPANA ER durant leur grossesse (pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées) font courir le risque à leur bébé de présenter des symptômes de sevrage mettant leur vie en danger. Le délai d'apparition de ces symptômes peut aller de quelques jours à 4 semaines après la naissance. Si votre bébé ne respire pas normalement (respiration faible, difficile ou rapide), s'il est particulièrement difficile à calmer, ou s'il présente des tremblements ou des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou s'il fait de la fièvre, obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.**

Pourquoi OPANA ER est-il utilisé?

OPANA ER est utilisé pour le traitement à long terme de la douleur lorsque :

- la douleur est suffisamment intense pour exiger l'emploi d'analgésiques (antidouleurs) tous les jours, 24 heures sur 24;
- le médecin juge que les autres options thérapeutiques ne parviennent pas à soulager efficacement la douleur.

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

Comment OPANA ER agit-il?

OPANA ER est un médicament anti-douleur (analgésique) qui fait partie de la classe de médicaments appelés « opioïdes ». OPANA ER est libéré graduellement dans la circulation sanguine et interagit dans le corps avec des protéines, appelées « récepteurs opioïdes », qui sont responsables des différents effets (souhaitables et non souhaitables) des opioïdes. Ces récepteurs se trouvent dans le cerveau, la moelle épinière et le tube digestif. OPANA ER soulage la douleur en agissant sur les récepteurs opioïdes situés sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients d'OPANA ER?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'oxymorphone.

Non-médicamenteux ingrédients: Calcium sulfate déshydraté, Dextrose monohydraté, Ethylcellulose, Locust bean gum, Silicified Microcrystalline Cellulose, Sodium Stearyl Fumarate, Purified Water, USP, Methylparaben, Opadry Clear, Opadry Pink, Opadry Gray, Opadry Lt Orange, Opadry White, Opadry Lt Green, Opadry Red, Opadry II Yellow, Xanthum gum.

OPANA ER est offert sous les formes posologiques qui suivent :

OPANA ER est offert en comprimés à libération prolongée de 5 mg, de 10 mg, de 20 mg et de 40 mg.

Ne prenez pas OPANA ER si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'oxymorphone ou à l'un des autres ingrédients d'OPANA ER ou à d'autres opioïdes (médicaments semblables à la morphine) tels que la codéine;
- votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de difficultés respiratoires ou de problème cardiaque;
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous avez un traumatisme crânien ou d'autres risques de convulsions;
- vous êtes alcoolique ou avez des convulsions;
- vous allez subir, ou avez récemment subi, une intervention chirurgicale planifiée;
- vous avez des problèmes de foie modérément graves ou graves;
- vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte, allaitez ou êtes en train d'accoucher;
- vous avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OPANA ER, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments sur ordonnance ou d'alcool;
- avez une maladie grave des reins ou du foie;
- avez une tension artérielle basse;

- souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- souffrez de constipation chronique ou intense;
- avez des difficultés à respirer ou des problèmes pulmonaires;
- avez une blessure à la tête ou des troubles cérébraux;
- avez des problèmes de glandes surrénales, comme la maladie d'Addison;
- avez des convulsions ou crises convulsives;
- avez des problèmes de thyroïde;
- avez des difficultés à uriner ou des problèmes de prostate;
- avez des problèmes de pancréas;
- avez de graves problèmes de santé mentale ou des hallucinations (si vous voyez ou entendez des choses qui ne sont pas réelles).

Autres mises en garde à connaître :

Conduite d'un véhicule et opération de machinerie : Avant d'exécuter des tâches qui exigent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à OPANA ER. Il est possible que vous soyez somnolent et ayez des étourdissements ou une sensation de tête légère, surtout après la première dose et après une augmentation de dose.

Pour que la quantité de médicament dans votre circulation sanguine ne varie pas, vous **DEVEZ ABSOLUMENT** prendre OPANA ER au moins **une heure avant de manger ou deux heures après avoir mangé.**

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OPANA ER :

- alcool, y compris les médicaments vendus avec et sans ordonnance qui contiennent de l'alcool; ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez OPANA ER, car un tel mélange peut provoquer la somnolence, une dépression respiratoire, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- autres médicaments sédatifs pouvant accentuer la somnolence causée par OPANA ER;
- autres analgésiques opioïdes (pour la douleur);
- anesthésiques généraux (utilisés pendant une intervention chirurgicale);
- médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- antidépresseurs (pour la dépression et les troubles de l'humeur); ne prenez pas OPANA ER si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou si vous en avez pris dans les 14 jours précédant le traitement par OPANA ER;
- médicaments qui servent à traiter des troubles mentaux ou affectifs sérieux tels que la schizophrénie;
- antihistaminiques (pour les allergies);
- antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- médicaments qui servent à traiter les spasmes musculaires et le mal de dos;

- warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine (pour la prévention et le traitement des caillots de sang);
- antirétroviraux, antifongiques et antibiotiques.

Pendant votre traitement par OPANA ER, ne prenez aucun nouveau médicament avant d'obtenir la confirmation de votre médecin ou de votre pharmacien que vous ne mettez pas votre santé ou votre vie en danger.

Sachez quels médicaments vous prenez. Gardez-en une liste pour la montrer à votre médecin et à votre pharmacien.

Comment prendre OPANA ER :

Avalez le comprimé entier. Il ne faut pas briser, mâcher, dissoudre ou écraser le comprimé.

Si les comprimés d'OPANA ER sont écrasés, mâchés, dissous ou brisés, l'oxymorphone sera libérée trop vite et vous pourriez avoir des problèmes respiratoires graves ou potentiellement mortels. Vous pourriez aussi avoir des problèmes respiratoires mettant votre vie en danger en cas de surdose ou si la dose que vous prenez est trop forte pour vous. Consultez d'urgence un médecin si vous :

- avez du mal à respirer, ou une respiration lente ou superficielle;
- avez des battements de cœur lents;
- éprouvez une somnolence sévère;
- avez la peau froide et moite;
- avez l'impression de vous évanouir ou avez des étourdissements, si vous êtes confus ou êtes incapable de penser, de marcher ou de parler normalement;
- avez des convulsions;
- avez des hallucinations.

Vous DEVEZ ABSOLUMENT prendre OPANA ER à jeun (au moins une heure avant ou deux heures après un repas ou une collation). La quantité de médicament dans la circulation sanguine peut augmenter si OPANA ER est pris avec des aliments, ce qui peut avoir des conséquences médicales graves.

Ne consommez pas d'alcool pendant votre traitement par OPANA ER. L'alcool peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux, y compris une surdose et la mort.

Vous devez prendre OPANA ER 2 fois par jour seulement (toutes les 12 heures, ou selon les directives de votre médecin) pour soulager votre douleur.

Ne changez pas votre dose, sauf si votre médecin vous dit de la changer.

Ne prenez pas OPANA ER plus souvent que ce qui vous est prescrit.

Même si la plupart des patients obtiennent un soulagement adéquat de la douleur avec OPANA ER, la douleur est parfois fluctuante et vous pourriez avoir des épisodes de douleur

vive. Ceci n'est pas inhabituel. Si tel est votre cas, votre médecin peut vous prescrire un analgésique supplémentaire.

Il est important que votre médecin sache si votre douleur est maîtrisée ou non. Si vous avez fréquemment besoin d'un analgésique à courte durée d'action additionnel, ou si la douleur vous réveille la nuit, c'est peut-être parce que votre dose d'OPANA ER doit être augmentée.

Si vous continuez à ressentir de la douleur, appelez votre médecin.

Assurez-vous de suivre les directives posologiques de votre médecin à la lettre. Ne changez pas la dose et n'arrêtez pas OPANA ER sans avoir consulté votre médecin.

Dose initiale habituelle chez les adultes :

La posologie est personnalisée. Assurez-vous de suivre à la lettre les directives de votre médecin.

Si vous avez pris OPANA ER plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser subitement de le prendre sans en parler à votre médecin. OPANA ER peut causer une dépendance physique. Vous pourriez avoir des symptômes de sevrage inconfortables si vous arrêtez brusquement de prendre OPANA ER, parce que votre corps s'y est accoutumé.

Surdose :

Les signes d'une surdose comprennent une respiration anormalement lente ou faible, des étourdissements, la confusion ou une extrême somnolence.

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée d'OPANA ER, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, vous devez la prendre aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses en même temps. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre le traitement.

Renouvellement des ordonnances d'OPANA ER :

Vous devrez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous aurez besoin d'autres comprimés d'OPANA ER. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant de manquer de médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OPANA ER?

Au cours de votre traitement par OPANA ER, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne figurent pas sur la liste ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires qui pourraient se manifester sont :

- somnolence, insomnie;
- étourdissements, évanouissements;
- nausées, vomissements, manque d'appétit, bouche sèche;
- maux de tête;
- problèmes de vision;
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés;
- démangeaisons;
- transpiration;
- constipation;
- sédation.

Informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien sur les mesures à prendre pour prévenir la constipation lorsque vous commencez à utiliser OPANA ER.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence, sédation, ou étourdissements extrêmes, muscles flasques/faible tonus musculaire, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation sévère,			✓

nausées			
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
Battements de cœur rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné dans le présent document ou si un symptôme ou un malaise s'aggrave et vous empêche de poursuivre vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Nous vous encourageons à signaler tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Ces renseignements servent à vérifier si un produit est source de nouvelles préoccupations quant à son innocuité. En tant que consommateur, vous contribuez à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour l'ensemble de la population.

Trois façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](#).

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez OPANA ER à température ambiante, entre 15 et 30 °C.

Gardez les comprimés inutilisés ou périmés d'OPANA ER dans un endroit sûr afin d'éviter

le vol, le mauvais usage et une exposition accidentelle.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Disposition :

Ne jetez jamais les comprimés OPANA ER dans les ordures ménagères, car les enfants et des animaux pourraient les trouver. Ils doivent être rapportés à la pharmacie afin d'être éliminés de façon adéquate.

Ne donnez pas OPANA ER à une autre personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous. OPANA ER pourrait lui causer du tort, même la faire mourir, et ce serait illégal.

Lorsque vous arrêterez de prendre OPANA ER, rapportez toute quantité inutilisée à la pharmacie afin qu'elle soit disposée de façon sécuritaire.

Pour en savoir davantage au sujet d'OPANA ER :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ainsi que sur le site Web du fabricant : <http://www.paladinlabs.com> ou en téléphonant au fabricant au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par les Laboratoires Paladin inc.

Dernière révision: 21 juin 2016