

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
DESTINÉS AUX PATIENTS**

^N APO-OXYCODONE/ACET

**Comprimés d'oxycodone et d'acétaminophène, USP
(sous forme de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène)**

5 mg/325 mg

Analgésique opioïde

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
May 27, 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 221239

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	23
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
RÉFÉRENCE	28
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS.....	29

^N **APO-OXYCODONE/ACET**
Comprimés d'oxycodone et d'acétaminophène, USP
(sous forme de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène)

5mg /325 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone 5 mg et d'acétaminophène 325 mg	Acide stéarique, amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, et povidone.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

APO-OXYCODONE/ACET (chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène) est indiqué pour le soulagement des douleurs d'intensité modérée à modérément grave, y compris les affections accompagnées de fièvre.

APO-OXYCODONE/ACET ne doit pas être utilisé comme analgésique à prendre au besoin (« prn »).

Personnes âgées (> 65 ans)

Compte tenu de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence et amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'éventail posologique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'oxycodone et d'acétaminophène n'ayant pas été étudiées dans cette population, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux principes actifs d'APO-OXYCODONE/ACET (chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène), aux autres analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.
- Insuffisance hépatique grave ou hépatopathie évolutive.
- Occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. occlusion ou sténose intestinales) ou toute maladie ou tout trouble qui altère le transit intestinal (p. ex. iléus de n'importe quel type).
- Présomption d'abdomen aigu (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguës)
- Douleur légère pouvant être soulagée par d'autres antidouleurs.
- Asthme bronchique aigu ou grave, troubles obstructifs chroniques des voies respiratoires ou état de mal asthmatique.
- Dépression respiratoire aiguë, hausse des taux sanguins de dioxyde de carbone et cœur pulmonaire.
- Alcoolisme aigu, delirium tremens ou troubles convulsifs.
- Dépression grave du système nerveux central, augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou traumatisme crânien.
- Traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) en cours ou récent (moins de 14 jours).
- Femmes enceintes ou qui allaitent, ou pendant le travail et l'accouchement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions d'emploi

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage que comporte, même aux doses recommandées, l'usage des opioïdes, et compte tenu des risques de surdosage et de décès avec les préparations opioïdes à libération prolongée, APO-OXYCODONE/ACET (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène) ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne sont pas en mesure de soulager adéquatement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

APO-OXYCODONE/ACET peut entraîner une toxicomanie aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mésusage, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de prescrire ce médicament. De plus, l'apparition de tels comportements ou états doit être surveillée régulièrement chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). APO-OXYCODONE/ACET doit être conservé dans un endroit sûr, à l'abri du vol ou du mésusage.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSAGE

L'utilisation d'APO-OXYCODONE/ACET peut entraîner une dépression respiratoire grave menaçant

le pronostic vital ou même mortelle. Les bébés exposés in utero ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. La survenue d'une telle dépression doit donc être surveillée de près, en particulier lorsque le traitement vient d'être amorcé ou que la dose d'APO-OXYCODONE/ACET vient d'être augmentée.

Les comprimés APO-OXYCODONE/ACET doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner des effets secondaires dangereux ou même la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients doivent en outre être avertis des dangers liés à l'utilisation des opioïdes, notamment du risque de surdosage mortel.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle d'APO-OXYCODONE/ACET (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène), même s'il ne s'agit que d'une seule dose, peut donner lieu à un surdosage mortel, en particulier chez les enfants (pour connaître les directives d'élimination appropriée de ce médicament, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'APO-OXYCODONE/ACET durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal potentiellement mortel chez le nourrisson (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions avec l'alcool

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par APO-OXYCODONE/ACET, car elle peut provoquer de dangereux effets additifs entraînant des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'emploi concomitant d'APO-OXYCODONE/ACET et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du système nerveux central

L'administration concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou encore la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- L'emploi d'APO-OXYCODONE/ACET en association avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC doit être réservé aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inefficaces.
- La posologie et la durée du traitement doivent être aussi courtes que possible.
- Les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés.

Généralités

On doit aviser les patients de ne pas donner APO-OXYCODONE/ACET (chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène) à une autre personne que celle à qui ce médicament a été prescrit, car une telle utilisation inappropriée peut avoir de graves conséquences médicales, y compris la mort. APO-OXYCODONE/ACET doit être rangé dans un endroit sûr, afin d'en prévenir le vol ou le mésusage.

APO-OXYCODONE/ACET ne doit être prescrit que par des personnes rompues à

l'administration continue d'opioïdes puissants, connaissant bien le traitement des patients qui reçoivent des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur, et sachant comment déceler et traiter la dépression respiratoire et se servir d'antagonistes des opioïdes.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement par APO-OXYCODONE/ACET, car cela peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux, dont la mort.

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas après une augmentation de la dose d'APO-OXYCODONE/ACET (chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène) peut se produire, en particulier aux doses élevées. Il pourrait alors être nécessaire de réduire la dose d'APO-OXYCODONE/ACET (chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène) ou de changer d'opioïde.

Céphalées :

Étant donné que les maux de tête sont souvent associés à des facteurs psychologiques importants, on s'efforcera de réduire le risque de dépendance psychologique et physique en employant un analgésique opioïde seulement si aucun autre traitement n'est parvenu à soulager la céphalée.

Abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, APO-OXYCODONE/ACET peut faire l'objet d'abus et de mésusage susceptibles d'entraîner un surdosage ou la mort. Il doit donc être prescrit et manipulé avec précaution.

Le risque clinique d'abus et de toxicomanie liés aux opioïdes doit être évalué chez tout patient devant se faire prescrire de tels agents. Les signes de mésusage et d'abus doivent en outre être surveillés régulièrement.

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on emploie des opioïdes, tel APO-OXYCODONE/ACET, chez des patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites, mais les craintes suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou d'emploi inapproprié de ces médicaments ne doivent pas nuire au traitement approprié de la douleur.

APO-OXYCODONE/ACET ne doit être administré que par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers, c'est pourquoi il ne faut ni les mâcher, ni les écraser. L'abus de préparations pour voie orale peut entraîner de sérieux effets secondaires, y compris le décès.

Système cardiovasculaire

L'administration de chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou d'autres tranquillisants, les sédatifs- hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut donc surveiller les signes d'hypotension de près chez les patients qui viennent de commencer un traitement par APO-OXYCODONE/ACET et chez ceux dont la dose vient d'être modifiée.

L'utilisation d'APO-OXYCODONE/ACET doit être évitée chez les patients atteints de choc circulatoire, car il pourrait s'ensuivre une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Pharmacodépendance/tolérance

Comme dans le cas des autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'administration répétée d'APO-OXYCODONE/ACET; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique.

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

La dose des patients recevant un traitement prolongé doit être réduite graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester en cas d'interruption brusque du traitement ou d'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes suivants sont quelques-unes des manifestations qui peuvent être associées à l'interruption brusque d'un traitement par des opioïdes : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, transpiration plus abondante que d'habitude, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

Emploi en cas de toxicomanie ou d'alcoolisme

D'oxycodone et d'acétaminophène est un opioïde dont l'emploi n'a pas été approuvé pour la prise en charge des troubles de dépendance. Chez les personnes souffrant d'une dépendance médicamenteuse ou alcoolique active ou en rémission, son emploi est indiqué pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont exposés à un risque accru de dépendance à APO-OXYCODONE/ACET; il faut faire preuve d'une prudence et d'une vigilance extrêmes pour atténuer le risque.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne associés à l'utilisation d'opioïdes ont été observés, surtout lorsque ces agents ont été utilisés pendant plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut s'accompagner de signes et de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et hypotension. En cas d'insuffisance surrénalienne soupçonnée, confirmer le diagnostic le plus rapidement possible à l'aide d'épreuves diagnostiques. En présence d'insuffisance surrénalienne avérée, amorcer une corticothérapie de substitution à doses physiologiques. Sevrer le patient afin de permettre le

rétablissement de la fonction surrénalienne, puis poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. Comme certains comptes rendus font état de l'emploi d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne, on peut essayer d'autres opioïdes. Selon les données dont on dispose, aucun opioïde n'est plus susceptible qu'un autre d'être associé à l'insuffisance surrénalienne.

Effets gastro-intestinaux

Chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent la motilité intestinale. APO-OXYCODONE/ACET (chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène) peut obscurcir le diagnostic ou l'évolution clinique de la maladie chez les patients atteints de troubles abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets hépatiques

L'administration de doses d'acétaminophène plus élevées que les doses recommandées comporte un risque d'atteinte hépatique, y compris un risque d'hépatotoxicité grave et de décès. La dose quotidienne maximale d'acétaminophène (400 mg) englobe toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solution/gouttes orales, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.). Ne pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée d'acétaminophène (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'administration de doses d'acétaminophène plus élevées que les doses recommandées comporte un risque d'atteinte hépatique très grave. Les symptômes cliniques d'atteinte hépatique apparaissent habituellement de un à deux jours après le surdosage d'acétaminophène. Les symptômes maximaux d'atteinte hépatique se manifestent habituellement après trois à quatre jours (voir **SURDOSAGE**). L'acétaminophène doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes

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

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et une perturbation de la structure du sommeil, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain pondéral. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment où la mère a reçu la dernière dose, l'ampleur de celle-ci et la vitesse d'élimination du médicament chez le nouveau-né.

L'utilisation d'APO-OXYCODONE/ACET est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Neurologie

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : On doit administrer APO-OXYCODONE/ACET avec prudence et en doses réduites s'il est employé en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs-hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale ou d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde ou même un coma peuvent en résulter.

Des études observationnelles ont montré que le risque de mortalité liée au traitement est plus élevé lorsque les analgésiques opioïdes sont administrés en concomitance avec des benzodiazépines que lorsqu'ils sont administrés seuls. Comme les autres dépresseurs du SNC ont des propriétés pharmacologiques semblables à celles des benzodiazépines, on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'ils entraînent un risque similaire en cas d'administration concomitante avec des analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si l'on décide d'utiliser une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire les agents à la plus petite dose efficace pour une période de traitement concomitant le plus courte possible. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine, ou de tout autre dépresseur du SNC, doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit ensuite être majorée en fonction de la réponse clinique. Réciproquement, si l'on amorce une analgésie opioïde chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale de l'opioïde doit être plus faible qu'en temps ordinaire, puis elle doit ensuite être majorée en fonction de la réponse clinique. Dans un cas comme dans l'autre, il faut surveiller de près les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut avertir les patients et le personnel soignant des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'emploi concomitant d'APO-OXYCODONE/ACET et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites), et les inviter à ne pas conduire ou utiliser de la machinerie lourde jusqu'à ce qu'ils soient sûrs des effets du traitement concomitant sur leur personne. Il faut vérifier le risque de toxicomanie et d'usage ou de mésusage des opioïdes et avertir les patients du risque de surdosage et de décès associé à l'emploi d'un dépresseur du SNC additionnel, alcool et drogues illicites compris (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La consommation d'alcool est à proscrire durant le traitement par APO-OXYCODONE/ACET, sans quoi le risque d'effets secondaires dangereux, dont la mort, peut augmenter (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Sédation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs des opioïdes sur la respiration ainsi que sur leurs effets subjectifs. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Syndrome sérotoninergique : APO-OXYCODONE/ACET peut causer l'apparition d'une affection rare, mais potentiellement mortelle s'il est administré en concomitance avec un agent

sérotoninergique (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). L'administration d'agents sérotoninergiques doit être interrompue chez tout patient présentant des symptômes d'hyperthermie, de rigidité, de myoclonie, d'instabilité autonome avec possibilité de fluctuations rapides des signes vitaux, d'altération de l'état mental comprenant la confusion, l'irritabilité et une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. En pareil cas, un traitement symptomatique doit être administré. En raison du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, chlorhydrate APO-OXYCODONE/ACET ne doit pas être utilisé en concomitance avec des IMAO ou des précurseurs de la sérotonine (p. ex., L-tryptophane, oxitriptan). Du reste, cet agent doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres agents sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien : Les effets dépressifs d'oxycodone et d'acétaminophène sur la respiration et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être nettement plus élevés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. De plus, chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène peut entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui obscurcissent le tableau clinique des patients ayant un traumatisme crânien. Chez ces patients, on doit utiliser chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène avec une extrême prudence et uniquement si son administration est jugée essentielle (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations périopératoires

APO-OXYCODONE/ACET n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire en vue de soulager la douleur postopératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre intervention visant à soulager la douleur ne devraient pas prendre APO-OXYCODONE/ACET dans les 24 heures qui précèdent l'intervention ni durant la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement, en passant de la voie parentérale à la voie orale s'il y a lieu. Par la suite, si le patient doit poursuivre le traitement par APO-OXYCODONE/ACET après son rétablissement, il faut lui administrer une nouvelle posologie adaptée à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes doit être considéré en fonction du tableau clinique.

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

Il a été démontré que le chlorhydrate d'oxycodone avec acétaminophène et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, en particulier après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. Après une intervention chirurgicale, il faut surveiller l'apparition de toute diminution de la motilité intestinale chez les patients sous opioïdes et, le cas échéant, recourir aux mesures de soutien standard.

APO-OXYCODONE/ACET ne doit pas être utilisé peu après une opération (12 à 24 heures après une chirurgie), à moins que le patient ne soit ambulatoire et que sa fonction gastro-intestinale ne soit normale.

Perturbations psychomotrices

APO-OXYCODONE/ACET peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Les patients doivent donc en être avertis. On doit également les prévenir des effets combinés de chlorhydrate APO-OXYCODONE/ACET en cas d'administration avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs-hypnotiques et l'alcool.

Troubles respiratoires

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle ont été signalés par suite de l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation de ces agents peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. Selon l'état clinique du patient, la prise en charge d'une dépression respiratoire peut comprendre une observation rapprochée, l'administration de mesures de soutien et l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes. chlorhydrate APO-OXYCODONE/ACET doit être employé avec une extrême prudence chez les patients qui présentent une diminution importante de leur réserve respiratoire ou encore une dépression respiratoire, une hypoxie ou une hypercapnie préexistantes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Bien qu'une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir en tout temps, c'est au moment où le traitement par APO-OXYCODONE/ACET commence ou lors d'une augmentation de la dose que le risque est le plus élevé. Les signes de dépression respiratoire doivent donc être surveillés de près lors de l'amorce du traitement par APO-OXYCODONE/ACET ou d'une augmentation posologique.

La probabilité de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus élevée chez les personnes âgées, cachectiques ou affaiblies que chez les patients plus jeunes en bonne santé, car la pharmacocinétique et la clairance du produit peuvent être altérées chez ces dernières.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et d'ajuster adéquatement la dose d'APO-OXYCODONE/ACET. En effet, une surestimation de la dose d'APO-OXYCODONE/ACET, lors de la substitution de cet agent à un autre opioïde, peut entraîner un surdosage mortel dès la première dose. On envisagera donc, si possible, l'utilisation d'analgésiques non opioïdes chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Groupes vulnérables et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Emploi chez les patients atteints d'une affection pulmonaire chronique : Même aux doses thérapeutiques habituelles, l'administration d'APO-OXYCODONE/ACET peut diminuer la pulsion respiratoire jusqu'à la survenue d'une apnée chez les patients atteints d'une pneumopathie

obstructive chronique importante ou d'un cœur pulmonaire, ainsi que chez ceux qui présentent une diminution substantielle de la réserve pulmonaire, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante. On doit donc surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire de près chez ces patients, surtout au début du traitement par APO-OXYCODONE/ACET, et lors d'une augmentation de la posologie. Si possible, on envisagera l'utilisation d'analgésiques non opioïdes. L'emploi d'APO-OXYCODONE/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'obstruction chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction sexuelle/Reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles ainsi qu'à divers symptômes tels que diminution de la libido, dysfonction érectile ou infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Données de pharmacovigilance**).

Peau

Réactions d'hypersensibilité : Réactions cutanées graves

Dans de rares cas, l'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, qui peuvent être mortelles. Il est important de reconnaître ces réactions dès les premiers symptômes et de réagir promptement, car elles peuvent survenir sans avertissement et se manifester sous une forme grave. Il faut informer les patients des signes de réactions cutanées graves et leur dire de cesser de prendre le médicament dès l'apparition des premiers symptômes.

Populations et cas particuliers

Groupes vulnérables :

APO-OXYCODONE/ACET (sous forme de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène) doit être administré avec précaution chez les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, et en doses réduites chez les patients affaiblis ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire grave, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de sténose urétrale.

Femmes enceintes :

Aucune étude n'a été réalisée chez l'humain. APO-OXYCODONE/ACET traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

L'utilisation prolongée d'un opioïde durant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Or contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes, EFFETS INDÉSIRABLES, Données de pharmacovigilance**).

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas cesser brusquement la prise du médicament, car un tel arrêt peut entraîner des complications de grossesse comme une fausse couche ou une mortinaissance. La réduction de la dose doit être lente et faite sous supervision médicale pour éviter tout effet indésirable pour le fœtus.

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, APO-OXYCODONE/ACET est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent ainsi que pendant le travail et l'accouchement. L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si APO-OXYCODONE/ACET est utilisé dans cette population.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'oxycodone et d'acétaminophène n'ayant pas été étudiées chez les enfants, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé chez les moins de 18 ans.

APO-OXYCODONE/ACET, formule puissante, ne doit pas être administré aux nourrissons et aux enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Compte tenu de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence, amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'éventail posologique et augmenter la posologie lentement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers, Personnes âgées**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

APO-OXYCODONE/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'acétaminophène doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

L'acétaminophène doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Les effets secondaires les plus souvent observés avec chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène comprennent les manifestations suivantes : vertiges, étourdissements, somnolence, nausées et vomissements. Ces effets semblent être plus marqués chez les patients ambulatoires que chez les patients hospitalisés; certains de ces effets peuvent être soulagés si le

patient se couche.

D'autres effets secondaires comme l'euphorie, la dysphorie, la constipation et le prurit peuvent également se manifester.

Sédation

La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes qui n'ont jamais reçu d'opioïdes. La sédation est en partie due au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer d'une fatigue prolongée. La plupart des patients acquièrent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes au bout de trois à cinq jours et, si la somnolence n'est pas trop marquée, n'auront besoin d'aucun traitement si ce n'est de paroles rassurantes. Si la sédation est encore excessive après quelques jours, on doit réduire la dose d'opioïde et envisager les autres causes possibles. Certaines de ces causes sont l'administration concomitante d'un déprimeur du SNC, le dysfonctionnement hépatique ou rénal, les métastases cérébrales, l'hypercalcémie et l'insuffisance respiratoire. S'il faut réduire la dose, on pourra l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et un manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis; ces symptômes peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements

Les nausées sont un effet secondaire courant au début d'un traitement par un analgésique opioïde; on croit qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation du système vestibulaire et par le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue après un certain temps lorsque le traitement est administré de façon continue. Quand on instaure un traitement par un opioïde en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire un antiémétique de façon systématique. Chez les patients cancéreux, il faut exclure les autres causes possibles de nausées, dont les suivantes : constipation, occlusion intestinale, urémie, hypercalcémie, hépatomégalie, invasion tumorale du plexus cœliaque et utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées qui persistent malgré une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique provoquée par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement chronique par des agents favorisant la motilité gastro-intestinale.

Constipation

Presque tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière souffrent de constipation. Dans certains cas, particulièrement chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement analgésique prolongé par opioïdes. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Étant donné qu'un fécalome peut se manifester par une encoprésie, on doit exclure la présence de constipation chez les patients sous opioïdes avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Données de pharmacovigilance

Carence en androgènes : L'utilisation chronique d'opioïdes peut avoir une incidence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et entraîner ainsi une carence androgénique pouvant se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou l'infertilité. On ignore cependant le rôle causal des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, sociaux et psychologiques susceptibles d'influencer les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été contrôlés adéquatement dans les études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de carence androgénique devraient subir des épreuves de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec les benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central

(SNC) : En raison d'un effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Ces agents ne doivent être prescrits en concomitance qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques ne sont pas appropriées. La posologie et la durée du traitement concomitant doivent être aussi courtes que possible. Les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Perturbations psychomotrices**). APO-OXYCODONE/ACET (chlorhydrate d'oxycodone et acétaminophène) ne doit pas être pris avec de l'alcool, sans quoi le risque d'effets indésirables dangereux peut augmenter.

Interactions médicament-médicament

Tableau I — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe (nom propre)	Réf.	Effet sur l'oxycodone	Commentaire clinique
Antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, voriconazole)	EC	↑ C _{max} (1,7 fois) ↑ ASC (3,6 fois)	Si l'administration concomitante avec chlorhydrate APO-OXYCODONE/ACET est nécessaire, il faut faire preuve de prudence lorsque
Macrolides (p. ex. érythromycine)	T	↓ clairance ↑ concentrations plasmatiques	

Inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir)	T	↓ clairance ↑ concentrations plasmatiques	l'on amorce le traitement chez un patient qui prend des inhibiteurs du CYP ₄₅₀ ou qui a récemment cessé d'en prendre. Les patients qui sont dans cette situation doivent être évalués fréquemment et on doit envisager d'ajuster la posologie jusqu'à ce que les effets du médicament se soient stabilisés.
---	---	--	---

Légende : C = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

Utilisation avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène

Étant donné que l'acétaminophène peut être hépatotoxique en doses supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée (4000 mg par jour chez les adultes), APO-OXYCODONE/ACET ne doit pas être utilisé en concomitance avec d'autres produits renfermant de l'acétaminophène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicament - épreuves de laboratoire

L'acétaminophène peut donner lieu à des résultats faussement positifs lors de la recherche d'une augmentation des taux d'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaire.

Interactions médicament - mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour la douleur aiguë, il est recommandé d'utiliser APO-OXYCODONE/ACET sur une période maximum de 7 jours à la plus faible dose qui procure un soulagement satisfaisant de la douleur.

Toutes les doses d'opioïdes sont associées à un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Si APO-OXYCODONE/ACET est utilisé pendant plus de 7 jours pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse hors du contexte des soins palliatifs, on recommande que la dose d'APO-OXYCODONE/ACET ne dépasse pas 12 comprimés, ce qui représente 60 mg d'oxycodone (équivalant à 90 mg de morphine). Les médecins et les patients doivent tenir compte de toute autre source d'acétaminophène pour ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 4000 mg. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire APO-OXYCODONE/ACET, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement l'intensité de la douleur pour établir la dose la plus adéquate et déterminer s'il faut poursuivre l'administration d'APO-

OXYCODONE/ACET (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la posologie**).

APO-OXYCODONE/ACET ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou ne sont pas tolérées.

Les comprimés APO-OXYCODONE/ACET doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner des effets secondaires dangereux ou même la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes :

Ajuster la posologie en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par le patient et de la réponse de ce dernier. Si l'intensité de la douleur est plus forte ou que le patient est devenu tolérant à l'effet analgésique des opioïdes, il pourrait être nécessaire de dépasser la dose habituelle recommandée ci-dessous. La dose habituelle pour le soulagement de la douleur chez les adultes est d'un comprimé toutes les six heures, au besoin. À condition qu'aucun autre produit contenant de l'acétaminophène ne soit administré en concomitance, la dose quotidienne maximale d'APO-OXYCODONE/ACET est de 12 comprimés, ce qui représente 60 mg d'oxycodone et 3900 mg d'acétaminophène (voir **Interactions médicamenteuses, Utilisation avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène).**

APO-OXYCODONE/ACET doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 premières heures suivant celle-ci (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).**

APO-OXYCODONE/ACET n'est pas indiqué pour l'administration par voie rectale.

Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par le chlorhydrate d'oxycodone et l'acétaminophène : La dose initiale habituelle pour les adultes qui n'ont jamais reçu d'analgésiques opioïdes auparavant est d'un comprimé APO-OXYCODONE/ACET toutes les 6 heures, selon les besoins en matière de soulagement de la douleur.

Patients sous opioïdes : Pour les patients qui reçoivent un autre opioïde, on doit calculer la « dose équivalente en oxycodone orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la posologie quotidienne totale de l'analgésique présentement utilisé, on peut utiliser le **tableau II** pour calculer la posologie quotidienne approximative d'oxycodone orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Habituellement, il est approprié de n'utiliser qu'un opioïde à la fois. Des réductions additionnelles de la dose doivent être envisagées en raison d'une tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

Tableau II — Table de conversion des opioïdes^a

Opioïde	Pour convertir à l'équivalent morphine oral, multiplier par	Pour convertir à partir de l'équivalent morphine oral, multiplier par	Dose quotidienne équivalent à 90 mg DEM ^b
Morphine	1	1	90 mg/jour
Codéine	0,15	6,67	600 mg/jour
Hydromorphone	5	0,2	18 mg/jour
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg/jour
Tapentadol	0,3 – 0,4	2,5 – 3,33	300 mg/jour
Tramadol	0,1 – 0,2	6	***
Méthadone	La dose équivalente à la morphine n'a pu être établie avec fiabilité.		

*** La dose maximale quotidienne de tramadol recommandée est de 300 mg – 400 mg, dépendamment de la préparation.

D'après les Busse J. Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, Université McMaster, Hamilton (ON), 2017.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

APO-OXYCODONE/ACET est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'hépatopathie évolutive (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'acétaminophène doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques**).

Patients atteints d'insuffisance rénale :

APO-OXYCODONE/ACET doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine \leq 30 mL/min) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Personnes âgées :

Une dépression respiratoire a été observée à la suite de l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes chez des personnes âgées qui ne toléraient pas ces médicaments ou qui recevaient en concomitance d'autres agents qui causent une dépression respiratoire. On doit donc amorcer le traitement par APO-OXYCODONE/ACET par l'administration d'une dose faible, que l'on augmentera ensuite lentement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Ajustement posologique

L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par les analgésiques opioïdes. **Pour obtenir une posologie optimale adaptée à la douleur ressentie par le patient, il faut s'efforcer d'administrer la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique, qui est de maîtriser la douleur de manière satisfaisante en maintenant les effets secondaires à un niveau acceptable.**

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la dose

L'administration prolongée d'opioïdes, y compris d'APO-OXYCODONE/ACET, a tendance à produire une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (d'abstinence) tels que courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration,

palpitations, fièvre inexplicable, faiblesse et bâillements peuvent survenir après une brusque interruption du traitement.

Après avoir obtenu un soulagement adéquat de la douleur modérée ou intense, il faut essayer régulièrement de réduire la dose d'opioïde. Il pourrait être possible d'administrer de plus petites doses ou d'interrompre complètement le traitement si un changement dans l'état de santé physique ou mentale du patient le permet. Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Ces symptômes sont généralement légers lorsque les analgésiques opioïdes sont employés de manière appropriée et que le sevrage est progressif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La réduction de la dose doit être adaptée au patient et menée sous supervision médicale.

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

Il est possible que les analgésiques opioïdes ne soient que partiellement efficaces dans le soulagement de la douleur dysesthésique, de l'algie postzostérienne, des douleurs en coup de poignard, de la douleur liée à une activité et de certaines formes de céphalées. Par contre, cela ne veut pas dire que les patients atteints d'un cancer de stade avancé qui présentent certains de ces types de douleur ne doivent pas en faire un essai adéquat. Toutefois, il pourrait être nécessaire de diriger assez rapidement ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur.

Élimination

APO-OXYCODONE/ACET doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. APO-OXYCODONE/ACET ne doit pas être pris devant les enfants, car ces derniers pourraient faire de même.

APO-OXYCODONE/ACET ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande le recours à un programme de récupération en pharmacie. Afin de prévenir l'exposition accidentelle d'un tiers au médicament (incluant les enfants et les animaux domestiques), on doit se défaire adéquatement des comprimés APO-OXYCODONE/ACET inutilisés ou périmés dès qu'ils ne sont plus nécessaires. S'il n'est pas possible de se défaire du médicament sur-le-champ, on peut le conserver temporairement dans un contenant scellé à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments munie d'un système de verrouillage offerts en pharmacie.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue, sans la modifier.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Symptômes :

APO-OXYCODONE/ACET (sous forme de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène) est un produit d'association. Par conséquent, le tableau clinique du surdosage peut comprendre les signes et symptômes de toxicité de l'oxycodone, de l'acétaminophène ou des deux.

Oxycodone

Le surdosage grave d'APO-OXYCODONE/ACET se caractérise par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire, du volume courant, ou des deux, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême qui évolue en stupeur ou en coma, la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite et, parfois, de la bradycardie et de l'hypotension. Les cas de surdosage très grave peuvent causer de l'apnée, un collapsus cardiovasculaire, un arrêt cardiaque et même la mort.

Acétaminophène

L'ingestion de très grandes quantités d'APO-OXYCODONE/ACET peut aussi provoquer une intoxication aiguë à l'acétaminophène, qui se caractérise par de l'anorexie, des nausées, des vomissements et une transpiration abondante dans les deux à trois heures suivant l'ingestion, de même que, dans certains cas, une cyanose accompagnée de méthémoglobinémie. Dans les 48 heures qui suivent, les tests de l'exploration de la fonction hépatique atteignent des niveaux anormalement élevés et le foie devient sensible et hypertrophié. Dans les 3 à 5 jours, un ictère, des anomalies de la coagulation, une cardiomyopathie, une encéphalopathie et une insuffisance rénale peuvent se produire, ainsi que causer le décès dû à une nécrose hépatique. L'ingestion de 10 g d'acétaminophène provoque une intoxication aiguë; si l'ingestion dépasse 15 g, l'intoxication peut être mortelle.

Le surdosage d'acétaminophène, s'il est important, peut entraîner une hépatotoxicité potentiellement mortelle. Le médecin doit être conscient du fait qu'il n'y a pas de signes précoces pathognomoniques du surdosage, aussi doit-il toujours garder un fort degré de suspicion clinique.

Étant donné que l'acétaminophène est très facile à obtenir, cet agent est souvent en cause dans les cas de surdosage, soit seul, soit avec d'autres agents. Le médecin ne doit donc pas hésiter à en rechercher la présence dans le sérum des patients. Une intoxication aiguë peut être à prévoir après l'ingestion d'une dose unique si le surdosage dépasse 150 mg/kg. Les personnes atteintes d'alcoolisme chronique, les personnes cachectiques et celles qui prennent des agents pharmacologiques qui induisent les enzymes microsomiales hépatiques (CYP₄₅₀) peuvent être exposées au surdosage même à des doses plus faibles. De rares cas d'intoxication chronique ont été signalés chez des personnes ayant pris des doses quotidiennes d'acétaminophène supérieures à 150 mg/kg pendant plusieurs jours. Dans les 4 heures suivant l'ingestion, une intoxication hépatique survient quand les taux plasmatiques atteignent 300 mcg.

Traitement

Oxycodone :

Il importe en premier lieu de rétablir un échange respiratoire adéquat en libérant les voies respiratoires et en ayant recours à la ventilation assistée ou contrôlée. La naloxone, un antagoniste des opioïdes, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire que peut causer un surdosage ou une sensibilité inusitée aux opioïdes, y compris l'oxycodone. Il faut donc administrer une dose adéquate de cet antagoniste, de préférence par voie intraveineuse, simultanément avec les mesures de réanimation. Puisque la durée d'action de l'oxycodone peut dépasser celle de l'antagoniste, il faut garder le patient sous étroite surveillance et répéter la dose de l'antagoniste aussi souvent que nécessaire pour maintenir une respiration adéquate. Respecter scrupuleusement les instructions du fabricant fournies avec ce produit.

Ne pas administrer d'antagoniste si le patient ne présente pas de dépression respiratoire ou cardiovasculaire significatives sur le plan clinique.

Recourir à de l'oxygène, à des solutés intraveineux, à des vasoconstricteurs ou à d'autres mesures de soutien selon les indications.

Acétaminophène :

Antidote électif : La *N*-acétylcystéine (NAC), administrée par voie intraveineuse ou orale, est connue pour être un antidote hautement efficace dans les cas d'empoisonnement par l'acétaminophène. Elle est particulièrement efficace si son administration a lieu dans les 8 heures suivant un surdosage important, mais des comptes rendus font état de bienfaits même lorsque le traitement est amorcé au-delà d'une période de 16 heures. Il est toutefois impératif d'administrer l'antidote le plus tôt possible après l'intoxication aiguë si l'on désire retirer tous les bienfaits des effets protecteurs de l'antidote. Une hémodialyse pratiquée dans les 10 heures après l'ingestion peut aussi se révéler utile.

Traitement général : En cas de surdosage possible d'acétaminophène, le traitement doit commencer immédiatement et comprendre une décontamination appropriée du tractus gastro-intestinal (tels que vomissement provoqué ou lavage), l'administration d'un traitement de soutien approprié, l'estimation des concentrations sériques d'acétaminophène en fonction du temps depuis le surdosage au moyen du nomogramme de Matthew-Rumack, l'administration de NAC en temps opportun, au besoin, ainsi qu'un suivi approprié. Les médecins qui ne sont pas familiers avec le traitement courant du surdosage d'acétaminophène devraient consulter un centre antipoison dans les plus brefs délais, car tout retard dans l'amorce du traitement du surdosage peut mettre en péril les chances de rétablissement du patient.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'ingrédient principal, l'oxycodone, est un analgésique opioïde semi-synthétique qui possède plusieurs propriétés similaires, au point de vue qualitatif, à celles de la morphine; la plus importante de ces propriétés agit sur le système nerveux central et les organes constitués de

muscles lisses. Sur le plan thérapeutique, les principales actions de l'oxycodone sont l'analgésie et la sédation.

APO-OXYCODONE/ACET contient aussi de l'acétaminophène, un analgésique non opioïde antipyrétique qui exerce ses effets par un mécanisme similaire à celui des salicylates, mais qui, contrairement à ces derniers, ne possède aucune propriété anti-inflammatoire ou uricosurique.

Pharmacodynamie

Système nerveux central :

L'oxycodone produit une dépression respiratoire par effet direct sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de la capacité des centres du tronc cérébral à répondre à l'augmentation de la pression du CO₂ et à la stimulation électrique.

L'oxycodone déprime le réflexe de la toux par effet direct sur le centre de la toux dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles habituellement nécessaires pour obtenir une analgésie.

La morphine entraîne le myosis, même dans le noir complet. Le myosis extrême est un signe de surdosage narcotique, mais il n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats semblables). La mydriase marquée, plutôt que le myosis, peut accompagner l'hypoxie en cas de surdosage de morphine.

Tube digestif et autres muscles lisses :

Les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène causent une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans l'antre de l'estomac et le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, alors que le tonus augmente au point de provoquer un spasme menant à la constipation. Les autres effets liés aux opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et une hausse passagère de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire :

Les opioïdes peuvent entraîner une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées de chaleur, les yeux rouges, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

Système endocrinien :

Les opioïdes peuvent avoir des effets sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Ces changements hormonaux peuvent se manifester par des signes cliniques et des symptômes.

Systeme immunitaire :

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

Pharmacocinétique

Comme c'est le cas pour la codéine et la méthadone, l'oxycodone administrée par voie orale retient au moins la moitié de son activité analgésique. On soupçonne que sa biotransformation moins rapide dans le foie est due à l'effet protecteur du groupe méthoxy en position 3, lieu de glucuroconjugaison de la morphine.

L'acétaminophène est absorbé rapidement et presque complètement dans les voies gastro-intestinales; il atteint des concentrations plasmatiques maximales dans les 10 à 60 minutes suivant l'administration.

Populations et cas particuliers

Enfants : Les comprimés APO-OXYCODONE/ACET ne sont pas indiqués chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

Insuffisance hépatique : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

Insuffisance rénale : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Les patients doivent être avisés de conserver APO-OXYCODONE/ACET ainsi que tous les autres médicaments en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-OXYCODONE/ACET est offert sous forme de comprimés sécables blancs dans des bouteilles de 100 ou de 500 comprimés. Chaque comprimé sécable blanc ou blanc cassé contient 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 325 mg d'acétaminophène, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et povidone.

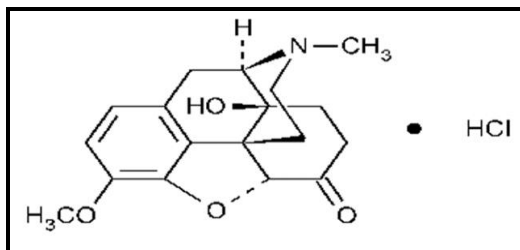
Les comprimés sont blancs ou blanc cassé, ronds et biconvexes et portent l'inscription « APO » gravée sur un côté et les inscriptions « 5 » et « 325 » séparées par une rainure sur l'autre.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

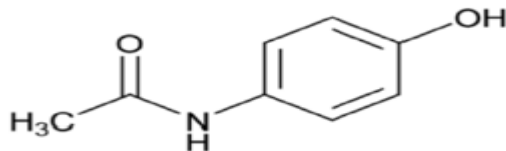
- Dénomination commune : Chlorhydrate d'oxycodone
- Dénominations chimiques : Chlorhydrate de 4,5 α -époxy-14-hydroxy 3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one
- Formule et masse moléculaires : C₁₈H₂₁NO₄ • HCl ; 315,36 g/mol
- Formule développée :



- Propriétés physicochimiques : L'oxycodone est une poudre blanche cristalline et inodore dérivée de la thébaïne, un alcaloïde extrait de l'opium.

Substance médicamenteuse

- Dénomination commune : Acétaminophène
- Dénominations chimiques : Paracétamol, APAP, acide *N*-acétyl-*p*-aminobenzoïque, 4'-hydroxyacétanilide
- Formule et masse moléculaires : C₈H₉NO₂; 151.16 g/mol
- Formule développée :



ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative a été effectuée pour déterminer la biodisponibilité relative de l'oxycodone et de l'acétaminophène après l'administration d'APO-OXYCODONE/ACET (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone/d'acétaminophène à 5 mg/325 mg, Apotex Inc.) et de Percocet® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone/d'acétaminophène à 5 mg/325 mg) chez 17 volontaires masculins et féminins en bonne santé. Il s'agissait d'une étude à permutation en deux périodes et à dose unique menée à l'insu chez des sujets à jeun. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Résumé des études de biodisponibilité comparative

Oxycodone (1 x 5 mg) Données d'observation non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique* Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude [€]	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [*]	Intervalle de confiance à 90 % [*]
ASC _T (ng·h/mL)	68,812 70,264 (26,8)	67,268 69,285 (28,2)	102,30	95,02-110,12
ASC _∞ (ng·h/mL)	70,799 72,246 (26,5)	69,643 71,687 (28,3)	101,66	94,50-109,36
C _{max} (ng/mL)	15,212 15,893 (33,6)	13,706 14,171 (30,8)	110,99	97,27-126,65
T _{max} [§] (h)	0,99 (40,1)	0,99 (41,9)		
t _{1/2} [§] (h)	3,84 (19,3)	3,90 (19,0)		

[€] APO-OXYCODONE/ACET en comprimés (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone/d'acétaminophène à 5 mg/325 mg); Apotex Inc., Toronto, Canada.

[†] Percocet® en comprimés (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone/d'acétaminophène à 5 mg/325 mg); Bristol-Myers Squibb, Canada.

[§] Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

* D'après la moyenne des moindres carrés.

<p style="text-align: center;">Acétaminophène (1 x 325 mg) Données d'observation non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique* Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Substance à l'étude [€]	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [*]	Intervalle de confiance à 90 % [*]
ASC _T (ng·h/mL)	14,620 14,915 (22,2)	14,586 14,839 (20,8)	100,23	95,54-105,15
ASC _∞ (ng·h/mL)	15,743 16,069 (22,4)	15,735 16,039 (21,4)	100,05	95,67-104,62
C _{max} (ng/mL)	4,479 4,774 (35,9)	4,490 4,703 (32,4)	99,74	81,21-122,51
T _{max} [§] (h)	0,94 (106,6)	0,97 (65,7)		
t _{1/2} [§] (h)	3,38 (16,4)	3,25 (19,4)		

[€] APO-OXYCODONE/ACET en comprimés (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone/d'acétaminophène à 5 mg/325 mg); Apotex Inc., Toronto, Canada.

[†] Percocet[®] en comprimés (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone/d'acétaminophène à 5 mg/325 mg); Bristol-Myers Squibb, Canada.

[§] Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

* D'après la moyenne des moindres carrés.

RÉFÉRENCE

- 1 Monographie de ^NPERCOCET par Bristol-Myers Squibb Canada, Numéro de contrôle : 194809, datée du 13 octobre 2016.
- 2 ^NTEVA-OXYCOCET (5 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 325 mg d'acétaminophène). Monographie de - Teva Canada Limitée, Numéro de contrôle: 216380. Date de révision: 22 aout 2018,

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

^N APO-OXYCODONE/ACET

Comprimés d'oxycodone et d'acétaminophène, USP
(sous forme de chlorhydrate d'oxycodone et d'acétaminophène)

5mg /325 mg

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre APO-OXYCODONE/ACET, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez- lui s'il possède de nouveaux renseignements sur APO-OXYCODONE/ACET.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez APO-OXYCODONE/ACET comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus ou de mésusage susceptible d'entraîner un surdosage ou le décès.**
- **Les comprimés APO-OXYCODONE/ACET doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les couper, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner de dangereux effets indésirables, dont la mort.**
- **La prise d'APO-OXYCODONE/ACET peut entraîner des problèmes respiratoires potentiellement mortels, mais le risque est moins élevé si vous prenez le médicament conformément aux directives du médecin. Les bébés dont la mère prend des opioïdes durant l'allaitement ou en a pris pendant la grossesse sont à risque de problèmes respiratoires potentiellement mortels.**
- **La prise d'une seule dose d'APO-OXYCODONE/ACET par une personne à qui il n'a pas été prescrit pourrait donner lieu à un surdosage mortel, en particulier s'il s'agit d'un enfant. Vous ne devez donc jamais partager ce médicament avec quiconque, sans quoi cela pourrait lui être fatal.**
- **L'administration à court ou à long terme de doses faibles ou importantes d'APO-OXYCODONE/ACET durant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage potentiellement mortels chez le nourrisson. Ces symptômes, qui peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance, peuvent également se manifester jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé :**
 - **ne respire pas normalement (respiration faible, pénible ou rapide);**
 - **s'il est particulièrement difficile à calmer;**
 - **s'il présente des tremblements ou**
 - **a des selles plus abondantes que d'habitude, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre,**

obtenez une aide médicale d'urgence.

- **La prise d'APO-OXYCODONE/ACET en association avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer une somnolence profonde, une diminution de la vigilance, des troubles respiratoires, le coma et la mort.**

À quoi APO-OXYCODONE/ACET sert-il?

APO-OXYCODONE/ACET est un médicament utilisé pour soulager la douleur chez les adultes.

Comment APO-OXYCODONE/ACET agit-il?

APO-OXYCODONE/ACET est un produit d'association qui contient deux médicaments : de chlorhydrate d'oxycodone et l'acétaminophène.

L'oxycodone est un analgésique appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes et qui comprend aussi la codéine, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

L'acétaminophène réduit la douleur et la fièvre.

Quels sont les ingrédients d'APO-OXYCODONE/ACET?

Ingrédients médicinaux : de chlorhydrate d'oxycodone et l'acétaminophène.

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, et povidone. APO-OXYCODONE/ACET est offert dans la forme pharmaceutique suivante :

Chaque comprimé APO-OXYCODONE/ACET contient 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 325 mg d'acétaminophène.

Vous ne devez pas prendre APO-OXYCODONE/ACET si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- votre douleur est légère;
- vous êtes allergique au chlorhydrate d'oxycodone ou à tout ingrédient contenu dans les comprimés (voir **Quels sont les ingrédients d'APO-OXYCODONE/ACET?**);
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres classes d'analgésiques, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires;
- vous souffrez de troubles cardiaques;
- vous êtes atteint d'une grave maladie du foie;
- vous présentez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous avez une douleur intense à l'abdomen;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous avez une tumeur au cerveau;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez, ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) (p. ex. du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlycypromine, du moclobémide ou de la sélégiline);
- vous subirez bientôt une intervention chirurgicale planifiée ou en avez subi une récemment;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous accouchez;
- vous allaitez.

Avant de prendre APO-OXYCODONE/ACET, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra de faire bon usage du médicament et d'éviter certains effets secondaires.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique, rénale ou pulmonaire grave;
- vous prenez d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène. L'acétaminophène peut entraîner une diminution de la fonction hépatique. En effet, la prise d'une quantité d'acétaminophène supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée peut causer des lésions hépatiques graves, voire mortelles.

Les personnes dont la fonction hépatique est réduite ou qui ont une maladie du foie devraient discuter avec leur médecin du risque que ce médicament aggrave leur état, de l'effet de leur maladie sur la posologie et l'efficacité de ce médicament et enfin de la nécessité d'un suivi particulier;

- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- votre tension artérielle est basse;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- vous avez des problèmes au niveau des glandes surrénales ou de la prostate;
- vous avez des hallucinations ou d'autres problèmes de santé graves ou en avez eu dans le passé;
- vous souffrez de migraines;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

NE PRENEZ PAS ce médicament avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène. En effet, la prise d'une quantité d'acétaminophène supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée peut causer des lésions hépatiques graves, voire mortelles.

Réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) : L'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves qui peuvent s'étendre à la bouche, aux lèvres, au visage, aux mains, au tronc, aux bras et aux jambes. Ces réactions peuvent mettre la vie en danger.

Autres mises en garde pertinentes

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la surconsommation, la toxicomanie ou la dépendance physique, il est important que vous en parliez à votre médecin.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : APO-OXYCODONE/ACET ne doit pas être utilisé durant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement, car les opioïdes peuvent être transmis au fœtus ou au bébé allaité. En pareil cas, APO-OXYCODONE/ACET pourrait causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou le nourrisson.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez APO-OXYCODONE/ACET, il est important que vous n'arrêtiez pas de prendre le médicament d'un seul coup, sans quoi vous pourriez faire une fausse couche ou accoucher d'un enfant mort-né. Votre médecin vous montrera comment vous y prendre et surveillera l'arrêt graduel de la prise d'APO-OXYCODONE/ACET, mesure qui pourrait contribuer à éviter de graves torts chez l'enfant à naître.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez à APO-OXYCODONE/ACET avant d'entreprendre des tâches qui exigent une attention particulière.

APO-OXYCODONE/ACET peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- une sensation de tête légère.

Ces effets surviennent généralement lors de la première dose et d'une augmentation de la posologie.

Trouble de la grande surrénale : Il se pourrait qu'un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale survienne. Le cas échéant, cela signifie que certaines hormones ne sont pas produites en quantités suffisantes par vos glandes surrénales. Vous pourriez alors éprouver des symptômes tels que :

- nausées et vomissements
- sensation de fatigue, de faiblesse ou d'étourdissement
- diminution de l'appétit

Le risque de problèmes de glande surrénale est plus élevé si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait faire des examens, vous donner un autre médicament, ou réduire graduellement votre dose d'APO-OXYCODONE/ACET jusqu'à ce que vous n'en preniez plus.

Syndrome sérotoninergique : APO-OXYCODONE/ACET peut causer un syndrome sérotoninergique, affection rare mais potentiellement mortelle qui peut entraîner de graves perturbations dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique peut se produire si vous prenez APO-OXYCODONE/ACET avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination
- accélération de la fréquence cardiaque, variations de la tension artérielle
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec APO-OXYCODONE/ACET:

- Alcool, y compris les médicaments d'ordonnance ou en vente libre qui en contiennent. Vous **ne devez pas** consommer d'alcool pendant le traitement par APO-OXYCODONE/ACET, car la combinaison des deux peut entraîner :
 - **de la somnolence**
 - **une respiration anormalement lente ou faible**
 - **des effets secondaires graves**
 - **un surdosage mortel**
- D'autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence causée par APO-OXYCODONE/ACET;
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments pour soulager la douleur)
- Autres médicaments renfermant de l'acétaminophène (y compris les produits en vente libre qui contiennent de l'acétaminophène) ou de l'oxycodone
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant la chirurgie)
- Benzodiazépines (médicaments utilisés pour faciliter le sommeil ou réduire l'anxiété)
- Antidépresseurs (agents contre la dépression et les troubles de l'humeur). Vous **ne devez pas** prendre APO-OXYCODONE/ACET si vous prenez actuellement des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- Antihistaminiques (médicaments contre les allergies);
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements);
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- Certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants);
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines (comme les triptans);
- Millepertuis.

Utilisation d'APO-OXYCODONE/ACET

APO-OXYCODONE/ACET sous forme de comprimés doit être administré :

- généralement toutes les 4 à 6 heures, ou comme vous l'a prescrit votre médecin;
- avec un grand verre d'eau.

Comprimés APO-OXYCODONE/ACET :

Avalez les comprimés entiers. Vous ne devez pas les couper, les écraser, les mâcher ni les dissoudre, car cela pourrait entraîner de dangereux effets indésirables, dont la mort.

Dose habituelle pour les adultes :

La dose prescrite est personnalisée, c'est-à-dire qu'elle a été calculée juste pour vous. Assurez-vous de suivre les directives posologiques de votre médecin à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin.

Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui permet de soulager votre douleur. Il est recommandé de prendre APO-OXYCODONE/ACET seulement pendant 7 jours. Si vous devez prendre APO-OXYCODONE/ACET sur une plus longue période, votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux pour réduire le risque d'effets indésirables et de surdose. Des doses plus élevées peuvent causer plus d'effets indésirables et vous exposer à un risque de surdose.

Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin d'APO-OXYCODONE/ACET. Assurez-vous d'utiliser APO-OXYCODONE/ACET seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si des effets secondaires se manifestent pendant que vous prenez APO-OXYCODONE/ACET, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Interruption du traitement

Il ne faut pas arrêter soudainement la prise d'APO-OXYCODONE/ACET si vous le prenez depuis plus de quelques jours. Votre médecin vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser progressivement de prendre ce médicament. Vous devez diminuer graduellement la dose avant de cesser complètement de prendre le médicament pour éviter l'apparition de symptômes incommodes comme :

- Courbatures
- Diarrhée
- Chair de poule
- Perte d'appétit
- Nausées
- Nervosité ou agitation
- Écoulement nasal
- Éternuements
- Tremblements ou frissons
- Crampes d'estomac
- Fréquence cardiaque rapide (tachycardie)
- Troubles du sommeil
- Augmentation inhabituelle de la transpiration
- Palpitations cardiaques
- Fièvre inexpliquée
- Bâillements

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

Renouvellement de votre ordonnance d'APO-OXYCODONE/ACET

Vous devez avoir en votre possession une nouvelle ordonnance rédigée par votre médecin chaque fois que vous avez

besoin d'autres comprimés APO-OXYCODONE/ACET. Il est donc important que vous preniez rendez-vous avec lui avant d'être à court de médicament.

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

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'APO-OXYCODONE/ACET, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Le surdosage peut donner lieu aux signes suivants :

- Respiration anormalement lente ou faible
- Étourdissements
- Confusion
- Somnolence extrême

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous avez oublié plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement.

Effets secondaires possibles d'APO-OXYCODONE/ACET

La liste qui suit ne contient pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir en prenant APO-OXYCODONE/ACET. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles d'APO-OXYCODONE/ACET :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou diminution de l'appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles visuels
- Faiblesse, manque de coordination musculaire
- Démangeaisons
- Sensation de tête légère
- Transpiration
- Constipation
- Diminution de l'appétit sexuel (libido), impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment prévenir la constipation lorsque vous commencerez à prendre APO-OXYCODONE/ACET.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE	Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, relâchement musculaire/faible tonicité, 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 grave, nausées			√
	Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
	Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		√	
	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère.	√		
	Syndrome sérotoninergique : agitation ou nervosité, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée			√
TRÈS RARE	Réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) : toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, cloques et desquamation (peau qui pèle) de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnée de fièvre, frissons, mal de tête, toux, courbatures, douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou urine foncée.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE	Crises convulsives (convulsions)			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- **Gardez APO-OXYCODONE/ACET non utilisé ou périmé dans un endroit sûr afin de prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez les comprimés à la température ambiante (de 15 °C à 25 °C), dans un endroit sec.
- **Gardez APO-OXYCODONE/ACET hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle est dangereuse pour un enfant et peut même causer sa mort. En cas d'ingestion accidentelle d'APO-OXYCODONE/ACET par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Élimination :

Les comprimés d'APO-OXYCODONE/ACET ne doivent jamais être jetés dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Rappelez-les à la pharmacie, afin qu'ils soient éliminés adéquatement.

Pour de plus amples renseignements au sujet d'APO-OXYCODONE/ACET :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : May 27, 2019