

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^NRAN™-OXYCODONE CR

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée

15 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg

Norme Mfr.

Analgésique opioïde

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.
126 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date de révision :
06 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245326

Marque de commerce RAN, propriété de Sun Pharmaceuticals Industries Ltd.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique /
syndrome sérotoninergique, août 2020

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Apnée du sommeil, août 2020

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS	4
1.1. Enfants.....	4
1.2. Personnes âgées	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	4
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1. Considérations posologiques.....	6
4.2. Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.3. Administration	10
4.4. Dose oubliée	10
5. SURDOSAGE	10
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1. Populations particulières.....	20
7.1.1. Femmes enceintes.....	20
7.1.2. Allaitement	21
7.1.3. Enfants (< 18 ans)	21
7.1.4. Personnes âgées (> 65 ans)	21
7.1.5. Insuffisance hépatique	21
7.1.6. Insuffisance rénale.....	21
8. EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1. Aperçu des effets indésirables	21
8.2. Effets indésirables	22
8.3. Effets indésirables identifiés après la mise en marché	24
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
9.1. Encadré « Interactions médicamenteuses graves ».....	25

9.2.	Aperçu	25
9.3.	Interactions médicament-médicament.....	26
9.4.	Interactions médicament-aliment.....	27
9.5.	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.6.	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	27
9.7.	Interactions médicament-style de vie	27
10.	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1.	Mode d'action	28
10.2.	Pharmacodynamique.....	28
10.3.	Pharmacocinétique.....	30
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		33
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
14.	ESSAIS CLINIQUES	34
14.1.	Méthodes et données démographiques	34
15.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

RAN-OXYCODONE CR (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) 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.

RAN-OXYCODONE CR n'est pas indiqué comme traitement analgésique au besoin (prn).

1.1. Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de RAN-OXYCODONE CR n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

1.2. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de l'intervalle posologique, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

2. CONTRE-INDICATIONS

RAN-OXYCODONE CR est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**;
- Chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type);
- Chez les patients atteints d'abdomen aigu soupçonné (par exemple, une appendicite ou une pancréatite aiguës);
- Chez les patients souffrant de douleurs légères, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques;
- Pour la prise en charge des douleurs aiguës;
- Chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de troubles obstructifs chroniques des voies aériennes ou d'un 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 atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs;
- Chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien;
- Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement);

- Chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Restrictions concernant l'utilisation

En raison des risques de dépendance, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques accrus de surdosage et de décès avec les formulations d'opioïdes à libération contrôlée, RAN-OXYCODONE CR (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels les options thérapeutiques alternatives (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou seraient autrement inadéquates pour assurer une gestion appropriée de la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

RAN-OXYCODONE CR présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés aux opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire RAN-OXYCODONE CR, on doit évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). RAN-OXYCODONE CR doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, pourrait survenir avec l'utilisation de RAN-OXYCODONE CR. Les nourrissons exposés au médicament *in utero* ou par le lait maternel risquent de présenter une dépression respiratoire mortelle à l'accouchement ou lorsqu'ils sont allaités. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par RAN-OXYCODONE CR ou à la suite d'une augmentation de la dose.

RAN-OXYCODONE CR doit être avalé entier. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés RAN-OXYCODONE CR peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En outre, il faut informer les patients des dangers liés à la prise d'opioïdes, y compris celui d'un surdosage mortel.

Exposition accidentelle

Même une seule dose de RAN-OXYCODONE CR ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle d'oxycodone (voir ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT, pour obtenir des instructions sur l'élimination appropriée).

Mises en garde et précautions importantes

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'emploi prolongé de RAN-OXYCODONE CR par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, un trouble pouvant mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de RAN-OXYCODONE CR doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réserver la prescription concomitante de RAN-OXYCODONE CR et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour une utilisation chez les patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles.
- Limiter les doses et la durée de traitement au minimum nécessaire.
- Effectuer un suivi étroit des patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

RAN-OXYCODONE CR doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opiacés) se sont révélées inefficaces, n'ont pas été tolérées ou n'ont pas été en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur.

Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il est recommandé de ne pas dépasser

60 mg (90 mg d'équivalent morphine) de RAN-OXYCODONE CR par jour. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire RAN-OXYCODONE CR, car la probabilité d'effets indésirables peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur de même que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement le niveau de douleur pour connaître la dose la plus appropriée et savoir s'il faut poursuivre l'utilisation de RAN-OXYCODONE CR (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la posologie).

Les comprimés RAN-OXYCODONE CR doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés RAN-OXYCODONE CR peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les comprimés RAN-OXYCODONE CR à 60 mg et à 80 mg, ou une dose unique supérieure à 40 mg, ne doivent être utilisés que chez les patients tolérants aux opioïdes. Une dose unique supérieure à 40 mg, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg, peut provoquer une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elle est administrée à des patients qui ne tolèrent pas les effets déresseurs respiratoires des opioïdes.

RAN-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé au début de la période postopératoire (12 à 24 heures après la chirurgie) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que la fonction gastro-intestinale soit normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

Il n'est pas recommandé d'administrer RAN-OXYCODONE CR par voie rectale.

4.2. Dose recommandée et modification posologique

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir INDICATIONS).

Adultes (≥ 18 ans) : Les besoins varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité et de la cause de la douleur, et des antécédents médicaux et analgésiques. Il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler les signes de dépression respiratoire, surtout dans les 24 à 72 heures suivant l'instauration du traitement par RAN-OXYCODONE CR.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, le choix de la dose chez un patient âgé doit être prudent, en commençant habituellement à la limite inférieure de la plage posologique et en augmentant lentement, reflétant la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, concomitante maladie ou autre traitement médicamenteux.

Une dépression respiratoire est survenue chez des personnes âgées après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes à des patients qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes ou lorsque des opioïdes ont été co-administrés avec d'autres agents pouvant déprimer la respiration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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

La dose adulte initiale habituelle de RAN-OXYCODONE CR pour les patients qui n'ont jamais reçu d'analgésiques opioïdes est de 10 à 15 mg toutes les 12 heures.

L'utilisation d'une dose initiale élevée chez les patients qui ne tolèrent pas les opioïdes peut causer une dépression respiratoire mortelle.

Patients recevant actuellement des opioïdes

On peut faire passer les patients qui reçoivent d'autres préparations orales d'oxycodone à un traitement par comprimés RAN-OXYCODONE CR à la même posologie quotidienne totale d'oxycodone, divisée en deux doses égales de RAN-OXYCODONE CR administrées à 12 heures d'intervalle.

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 utilisé, on peut utiliser le tableau 1 pour calculer la posologie quotidienne approximative d'oxycodone orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Cette

posologie quotidienne totale d'oxycodone orale doit alors être divisée en deux doses égales de RAN-OXYCODONE CR administrées à 12 heures d'intervalle. Habituellement, il est approprié de traiter un patient avec un seul opioïde à la fois. Des réductions de dose additionnelles doivent être envisagées en raison de la tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

Rotation des opiacés : Les taux de conversion des opioïdes sont sujets à des variations cinétiques gouvernées par des facteurs génétiques et autres. Quand un opioïde est remplacé par un autre, il faut envisager de **réduire la dose calculée de 25 à 50 %** pour réduire au minimum le risque de surdose. Ensuite, la dose peut être augmentée, au besoin, jusqu'à la dose d'entretien adéquate.

Tableau 1 – Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïde	Pour convertir en équivalent morphine orale	Pour convertir depuis l'équivalent morphine orale, multiplier par	Dose équivalent à 90 mg de morphine par jour
Morphine	1	1	90 mg
Codéine	0,15	6,67	600 mg
Hydromorphone	5	0,2	18 mg
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	La dose en équivalent morphine n'est pas établie de façon fiable		

*** La dose maximum recommandée de tramadol est de 300 mg à 400 mg selon la préparation.

a. D'après les Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Université McMaster; 2017

Les patients qui reçoivent de 1 à 5 comprimés ou capsules par jour d'une association d'un opiacé et d'un non-opiacé à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine doivent commencer par une dose de 10 mg ou de 20 mg de RAN-OXYCODONE CR toutes les 12 heures. Chez les patients qui reçoivent de 6 à 9 comprimés ou capsules par jour d'une association d'un opioïde et d'un non-opioïde à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, il faut utiliser une dose initiale de 20 mg à 30 mg toutes les 12 heures; chez les patients qui reçoivent de 10 à 12 comprimés ou capsules par jour d'une association d'un opioïde et d'un non-opioïde à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, on suggère une dose initiale de 30 mg à 40 mg toutes les 12 heures. Pour les patients qui reçoivent > 12 comprimés ou capsules par jour d'une association d'un opioïde et d'un non-opioïde à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, la conversion doit être basée sur la dose quotidienne totale d'opioïde.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale

Chez ces patients, l'instauration du traitement doit être effectuée en suivant une approche conservatrice. La dose initiale recommandée chez ces patients adultes doit être le tiers ou la moitié de la dose initiale habituelle. On peut ensuite ajuster la dose avec soin jusqu'à l'obtention d'une maîtrise suffisante de la douleur, en fonction de la situation clinique.

Utilisation avec des médicaments non opioïdes

Si le patient reçoit déjà un analgésique non opioïde, on peut continuer à l'administrer. Si on l'arrête toutefois, on devra envisager d'augmenter la dose de l'opioïde pour compenser l'analgésique non opioïde. RAN-OXYCODONE CR peut être utilisé sans danger de façon concomitante avec des analgésiques non opioïdes administrés aux doses habituelles.

Ajustement posologique

L'ajustement posologique est la clé du succès du traitement par les analgésiques opioïdes.

L'optimisation de la dose en fonction de la douleur ressentie par le patient devrait viser l'administration régulière de la plus faible dose d'oxycodone à libération contrôlée (RAN-OXYCODONE CR) permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique global, soit d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.

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

L'apparition répétée de douleurs à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement qu'il faut augmenter la posologie plutôt que la fréquence des doses d'oxycodone à libération contrôlée (RAN-OXYCODONE CR).

Ajustement ou baisse de la posologie: La dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique a tendance à apparaître avec l'administration prolongée d'opioïdes, y compris RAN-OXYCODONE CR. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, le nez qui coule, les étournements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicable, la faiblesse et les bâillements.

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur, on tentera périodiquement de réduire la dose de l'opioïde. Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La diminution graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient et effectuée sous surveillance médicale.

Il faut indiquer au patient que la réduction de la dose ou l'arrêt des opioïdes diminue sa tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, le patient doit commencer par la dose la plus faible et recevoir une dose graduellement croissante afin d'éviter le surdosage.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. Cela ne veut pas dire que les patients souffrant de ces types de douleur ne doivent pas essayer de prendre des analgésiques opioïdes, mais il peut se révéler nécessaire de diriger assez rapidement ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur.

Prise en charge des patients nécessitant des médicaments de secours

Certains patients prenant RAN-OXYCODONE selon un horaire fixe peuvent nécessiter des analgésiques à libération immédiate comme médicament de « secours » contre la douleur. Le choix du médicament de secours doit être basé sur l'état de chaque patient. RAN-OXYCODONE est une formulation à libération contrôlée et n'est donc pas destiné à être utilisé comme médicament de secours.

4.3. Administration

RAN-OXYCODONE CR peut être pris avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau.

4.4. Dose oubliée

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

5. SURDOSAGE

Pour la gestion d'un surdosage suspecté de médicament, contactez immédiatement votre centre antipoison régional.

Symptômes

Un surdosage grave d'oxycodone peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême évoluant en stupeur ou en coma, un myosis, une hypotonie, une froideur ou une moiteur de l'épiderme, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie retardée post-hypoxique 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.

Traitement

On veillera d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et la ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste opioïde, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle à l'oxycodone. On devrait donc administrer une dose appropriée de l'antagoniste opioïde, de préférence par voie intraveineuse. La dose initiale habituelle de naloxone administrée par voie intraveineuse aux patients adultes est égale ou supérieure à 0,4 mg. On procédera en même temps à la réanimation respiratoire. Comme la durée d'action de l'oxycodone, surtout en préparation à libération prolongée, peut excéder celle de l'antagoniste, le patient doit rester sous surveillance constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

On ne doit pas administrer d'antagoniste en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. Selon le cas, il faut utiliser de l'oxygène, des solutés intraveineux, des vasopresseurs et d'autres mesures de soutien.

Chez les personnes physiquement dépendantes des opioïdes, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste narcotique déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome dépend du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'emploi d'antagonistes narcotiques chez ces sujets. Si l'utilisation d'un antagoniste narcotique est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, l'administration doit se faire avec une extrême prudence, par ajustements posologiques, en débutant avec une dose représentant de 10 à 20 % de la dose initiale habituelle.

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Force	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération contrôlée / 15 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg	<p>Comprimés: dioxyde de silice colloïdale, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone.</p> <p>Enrobage du comprimé: laque d'aluminium D&C jaune n°10 (pour un comprimé de 80 mg), FD&C bleu n°2 (pour les comprimés de 15 mg et 80 mg), FD&C rouge n°40 (pour un comprimé de 60 mg), FD&C jaune n°5 pour un comprimé de 40 mg), FD&C jaune n° 6 (pour un comprimé de 60 mg), oxyde de fer ((noir, jaune) pour un comprimé de 15 mg), oxyde de fer ((rouge, jaune) pour un comprimé de 20 mg), oxyde de fer ((jaune) pour comprimé à 40 mg), talc (pour comprimé à 20 mg, 40 mg et 80 mg), hypromellose, macrogol, dioxyde de titane.</p>

Formes posologiques

Les comprimés à libération contrôlée RAN-OXYCODONE CR à 15 mg sont des comprimés pelliculés de couleur grise, ronds, biconvexes, portant l'inscription « rbx » gravée sur une face et « OC15 » sur l'autre face. Ils sont disponibles en flacons de 10 et 1000 comprimés.

Les comprimés à libération contrôlée RAN-OXYCODONE CR à 20 mg sont des comprimés pelliculés de couleur rose, ronds, biconvexes, portant l'inscription « rbx » gravée sur une face et « OC20 » sur l'autre face. Ils sont disponibles en flacons de 10 et 1000 comprimés.

Les comprimés à libération contrôlée RAN-OXYCODONE CR à 40 mg sont des comprimés pelliculés de couleur jaune, ronds, biconvexes, portant l'inscription « rbx » gravée sur une face et « OC40 » sur l'autre face. Ils sont disponibles en flacons de 10 et 1000 comprimés.

Les comprimés à libération contrôlée RAN-OXYCODONE CR à 60 mg sont des comprimés pelliculés de couleur rouge, ronds, biconvexes, portant l'inscription « rbx » gravée sur une face et « OC60 » sur l'autre face. Ils sont disponibles en flacons de 10 et 1000 comprimés.

Les comprimés à libération contrôlée RAN-OXYCODONE CR à 80 mg sont des comprimés pelliculés biconvexes de couleur verte, en forme de capsule, portant l'inscription « rbx » gravée sur une face et « OC80 » sur l'autre face. Ils sont disponibles en flacons de 10 et 1000 comprimés.

Comprimés : dioxyde de silice colloïdale, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone.

Enrobage du comprimé : laque d'aluminium D&C jaune n°10 (pour un comprimé de 80 mg), FD&C bleu n°2 (pour les comprimés de 15 mg et 80 mg), FD&C rouge n°40 (pour un comprimé de 60 mg), FD&C jaune n°5 pour comprimé de 40 mg), FD&C jaune n° 6 (pour comprimé de 60 mg), oxyde de fer ((jaune) pour comprimé de 40 mg), oxyde de fer ((noir, jaune) pour comprimé de 15 mg), oxyde de fer ((rouge, jaune) pour comprimé à 20 mg), talc (pour comprimé à 20 mg, 40 mg et 80 mg), dioxyde de titane, hypromellose, macrogol.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les comprimés RAN-OXYCODONE CR doivent être avalés entiers; il ne faut pas les mâcher, les dissoudre ou les écraser. La prise de comprimés RAN-OXYCODONE CR coupés, brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone.

Les comprimés RAN-OXYCODONE CR de 60 mg et de 80 mg ou en dose unique supérieure à 40 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une dose unique supérieure à 40 mg d'oxycodone ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg d'oxycodone peuvent entraîner une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets dépressifs des opioïdes sur la respiration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les patients à qui RAN-OXYCODONE CR a été prescrit doivent être avertis de ne le donner à personne d'autre, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. RAN-OXYCODONE CR doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool durant un traitement par RAN-OXYCODONE CR, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris le décès.

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas à la suite de l'administration d'une dose supérieure d'oxycodone pourrait se produire à des doses particulièrement élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose d'oxycodone ou de passer à un autre opioïde.

Toxicomanie, abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, RAN-OXYCODONE CR est un médicament susceptible d'être utilisé de manière abusive ou de faire l'objet de mésusage, pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, RAN-OXYCODONE CR doit être prescrit et manipulé avec précaution. Ce risque s'accroît lorsque RAN-OXYCODONE CR est pris avec de l'alcool ou d'autres dépressifs du SNC.

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

Les opioïdes, comme RAN-OXYCODONE CR, doivent être administrés avec une prudence

particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations relatives à la toxicomanie ou à l'usage abusif et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

Les comprimés RAN-OXYCODONE CR sont conçus pour utilisation orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être mâchés ni écrasés. En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques. L'abus des formes posologiques orales peut entraîner des événements indésirables graves, y compris le décès.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

L'administration d'oxycodone peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une pression sanguine adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou certains anesthésiants.

Dépendance/tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'administration répétée de RAN-OXYCODONE CR; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique. RAN-OXYCODONE CR doit donc être prescrit et utilisé avec la prudence requise pour les médicaments qui présentent un potentiel d'abus.

La dépendance physique et la tolérance sont le reflet d'une neuroadaptation des récepteurs des opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde et se distinguent de l'emploi abusif et de la toxicomanie. La tolérance, tout comme la dépendance physique, peut survenir à la suite de l'administration répétée d'opioïdes et n'est pas en soi un signe de toxicomanie ni d'abus.

La dose des patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager leur douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste opioïde. Les symptômes pouvant se manifester à la suite de l'arrêt soudain de la prise d'un analgésique opioïde comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les étournements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, l'augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la posologie).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

RAN-OXYCODONE CR est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation chez les personnes qui présentent une

dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est appropriée pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie liée à une drogue ou à l'alcool peuvent être plus susceptibles de

devenir dépendants de RAN-OXYCODONE CR; il faut faire preuve d'une prudence et d'une vigilance extrêmes pour atténuer le risque.

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

Parmi les drogues aisément disponibles ayant un potentiel établi d'augmenter sur le plan pharmacologique l'effet dépresseur des opioïdes sur le SNC, l'éthanol présente également un potentiel d'interagir chimiquement avec la préparation pharmaceutique de façon à accélérer la libération des opioïdes à partir de la forme posologique. Étant donné les doses moyennes d'opioïdes plus importantes présentes dans les préparations d'opioïdes à libération contrôlée, la survenue d'un tel effet lié à la préparation peut constituer un risque supplémentaire de dépression respiratoire grave et accidentelle. L'une des méthodes servant à évaluer le potentiel de l'éthanol à accélérer la libération d'opioïdes à partir d'une préparation pharmaceutique exige le recours à des études de dissolution *in vitro* menées à l'aide de jus gastrique simulé et d'éthanol à 40 %.

Avec l'oxycodone, l'augmentation des concentrations d'alcool dans le milieu de dissolution (de 0 % à 40 % v/v) a entraîné une légère diminution du taux de libération d'oxycodone à partir de comprimés intacts. Des tests de dissolution *in vitro* supplémentaires dans l'éthanol (40 % v/v), menés avec des fragments de comprimés d'oxycodone sur une gamme de tailles de particules, ont montré qu'il n'y avait pas de déversement de dose avec les tailles de particules testées.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'oxycodone peut entraîner une déficience des capacités mentales ou physiques nécessaires pour exécuter certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machines. On doit mettre les patients en garde à ce sujet. On doit également mettre les patients en garde contre les effets combinés de l'oxycodone avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Système endocrinien/métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, y compris l'oxycodone, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques, comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, confirmer le diagnostic avec des épreuves diagnostiques le plus tôt possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, traiter avec des doses de remplacement physiologique de corticoïdes. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre le rétablissement de la fonction surrénalienne, et continuer la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. D'autres opioïdes peuvent être envisagés, car on a signalé dans certains cas que l'utilisation d'un opioïde différent n'entraînait pas la récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements recueillis ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres d'être associés à l'insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

De rares cas post-commercialisation d'occlusion intestinale et d'exacerbation de la diverticulite, dont certains ont nécessité une intervention médicale pour retirer le comprimé, ont été signalés. Les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux préexistants, tels qu'un cancer de l'œsophage ou un cancer du côlon avec une petite lumière gastro-intestinale, courent davantage de risques de développer ces complications. RAN-OXYCODONE CR doit être prescrit

avec prudence chez les patients qui ont de la difficulté à avaler ou qui souffrent de troubles gastro-intestinaux préexistants qui pourraient les prédisposer à l'occlusion. Il a été montré que l'oxycodone et d'autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'oxycodone peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës et est également contre-indiquée chez les patients atteints d'iléus paralytique, d'appendicite ou de pancréatite. On doit surveiller les patients atteints de maladie des voies biliaires afin de déceler toute aggravation des symptômes (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Nausées, vomissements et constipation).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Lorsque comparés à des sujets sains, les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à grave peuvent présenter des concentrations plasmatiques plus élevées d'oxycodone et de noroxycodone, et des concentrations plasmatiques plus faibles d'oxymorphone. Il se peut que la demi-vie d'élimination de l'oxycodone soit prolongée chez ces patients, ce qui peut s'accompagner d'une augmentation des effets liés au médicament.

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes

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

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

L'utilisation de RAN-OXYCODONE CR est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Système nerveux

Interactions avec des dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) On doit administrer RAN-OXYCODONE CR avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, de sédatifs, d'hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, de gabapentinoïdes, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. 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 est à considérer, et les patients doivent être étroitement surveillés. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant que l'on prend RAN-OXYCODONE CR, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des études observationnelles ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse par rapport à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire lors de l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou d'autres

dépresseurs du SNC avec un analgésique opioïde, prescrire les doses efficaces les plus faibles possible et les durées d'utilisation concomitantes minimales. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Si on instaure un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Effectuer un suivi étroit des patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informez les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation de RAN-OXYCODONE CR avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Conseillez aux patients de ne pas conduire de véhicule ni de faire fonctionner des machines lourdes jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC soient établis. Il faut examiner les patients afin de dépister tout risque de toxicomanie, d'usage abusif ou de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde du risque de surdose et de décès associé à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

RAN-OXYCODONE CR ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La douleur intense a une action antagoniste sur les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur s'estompe soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Utilisation chez les patients atteints de troubles convulsifs ou épileptiques

Le chlorhydrate d'oxycodone contenu dans RAN-OXYCODONE CR peut aggraver les convulsions chez les patients souffrant de troubles convulsifs et peut provoquer ou aggraver des convulsions dans certains tableaux cliniques. Par conséquent, RAN-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Toxicité sérotoninergique et syndrome sérotoninergique

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

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitabilité neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (par exemple, tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (par exemple, anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

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

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

Traumatisme crânien

Les effets dépresseurs respiratoires de l'oxycodone et la capacité d'élever la pression du liquide céphalo-rachidien peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée produite par un traumatisme. En outre, l'oxycodone peut provoquer une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui obscurcissent l'évolution clinique des patients souffrant de traumatisme crânien. Chez ces patients, RAN-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé (voir CONTRE-INDICATIONS).

Considérations périopératoires

RAN-OXYCODONE CR n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour la gestion de la douleur postopératoire). Dans le cas d'une chordotomie planifiée ou d'autres opérations de soulagement de la douleur, les patients ne doivent pas être traités par RAN-OXYCODONE CR pendant au moins 24 heures avant l'opération et RAN-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé dans la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement analgésique, en passant de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le traitement par RAN-OXYCODONE CR doit être poursuivi une fois que le patient s'est rétabli de la période postopératoire, il faut déterminer la dose à administrer selon les nouveaux besoins du patient en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opioïdes doit être traité conformément aux indications cliniques.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par un professionnel de la santé ayant une formation et une expérience adéquates (par exemple, un anesthésiologiste).

Il a été montré que l'oxycodone et d'autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, spécialement après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. On doit prendre la précaution de surveiller la baisse de motilité intestinale chez les patients opérés recevant des opioïdes. On doit instaurer un traitement de soutien standard.

RAN-OXYCODONE CR ne doit pas être administré peu après une intervention chirurgicale (dans les 12 à 24 premières heures), à moins que le patient soit ambulatoire et que sa fonction gastro-intestinale soit normale.

Système rénal

Lorsque comparés à des sujets sains, les patients atteints d'insuffisance rénale légère à grave (ayant un taux de clairance de la créatinine de < 60 mL/min;) peuvent présenter des concentrations plasmatiques plus élevées d'oxycodone et de ses métabolites. Il se peut que la demi-vie d'élimination de l'oxycodone soit prolongée chez ces patients, ce qui peut s'accompagner d'une augmentation des effets liés au médicament.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle a été rapportée avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsqu'ils sont utilisés conformément aux recommandations. La dépression respiratoire due à la consommation d'opioïdes, si elle n'est pas immédiatement reconnue et traitée, peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure une surveillance étroite, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) due à la dépression respiratoire induite par les opioïdes peut exacerber les effets sédatifs des opioïdes. RAN-OXYCODONE CR doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite, une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et de régler la dose de RAN-OXYCODONE CR de façon appropriée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une surestimation de la dose de RAN-OXYCODONE CR lors de la substitution à un autre opioïde peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose.

Administration aux patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique

On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire et les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant déjà d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par RAN-OXYCODONE CR et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de RAN-OXYCODONE CR pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible.

L'emploi de RAN-OXYCODONE CR est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, de troubles obstructifs chroniques des voies aériennes ou d'un état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, comme les syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie (y compris l'hypoxie liée au sommeil). L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de façon proportionnelle à la dose. On doit réévaluer les patients au fil du temps pour déceler l'apparition ou l'aggravation d'une apnée du sommeil. Chez ces patients, on doit envisager la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde s'il y a lieu, en employant les meilleures pratiques de réduction progressive des doses d'opioïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la posologie).

Santé sexuelle

Reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes pourrait être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché).

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie aux patients au moment de leur remettre les comprimés RAN-OXYCODONE CR.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent RAN-OXYCODONE CR :

1. On doit informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. On doit aviser les patients qu'RAN-OXYCODONE CR contient de l'oxycodone, un médicament analgésique opioïde.
3. On doit aviser les patients qu'RAN-OXYCODONE CR ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de RAN-OXYCODONE CR sans avoir consulté un médecin.
4. RAN-OXYCODONE CR doit être avalé entier (il ne faut pas couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés), en raison du risque de surdose mortelle à l'oxycodone.
5. On doit conseiller aux patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables qui surviennent au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
6. Les patients ne doivent pas combiner RAN-OXYCODONE CR avec l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
7. On doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec RAN-OXYCODONE CR.
8. On doit aviser les patients que, s'ils sont traités par RAN-OXYCODONE CR et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de RAN-OXYCODONE CR plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
9. On doit aviser les patients des réactions indésirables les plus courantes qui peuvent survenir avec la prise de RAN-OXYCODONE CR, à savoir l'asthénie, la constipation, les étourdissements, la sécheresse de la bouche, les maux de tête, les nausées, le prurit, la somnolence, la transpiration et les vomissements.
10. On doit aviser les patients qu'RAN-OXYCODONE CR peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une déficience des capacités mentales et physiques nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses

(par exemple, la conduite d'un véhicule et l'opération de machines). On doit conseiller aux patients qui commencent à prendre RAN-OXYCODONE CR ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets de RAN-OXYCODONE CR.

11. On doit aviser les patients qu'RAN-OXYCODONE CR est un médicament ayant un potentiel d'abus. Il faut donc le protéger contre le vol ou le mésusage.
12. On doit aviser les patients qu'RAN-OXYCODONE CR ne doit jamais être donné à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
13. On doit aviser les patients que les comprimés RAN-OXYCODONE CR de 60 mg et de 80 mg ou en dose unique supérieure à 40 mg ne doivent être administrés qu'aux patients qui tolèrent l'effet des opioïdes.
14. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou prévoient le devenir de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre RAN-OXYCODONE CR.

Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre RAN-OXYCODONE CR.

7.1. Populations particulières

Groupes vulnérables

RAN-OXYCODONE CR doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogues et à dose réduite chez les patients affaiblis, et chez les patients présentant une insuffisance pulmonaire grave, la maladie d'Addison, l'hypothyroïdie, le myxoedème, la psychose toxique, l'hypertrophie prostatique ou rétrécissement de l'urètre.

L'administration d'analgésiques opioïdes peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës.

7.1.1. Femmes enceintes

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

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

7.1.2. Allaitement

RAN-OXYCODONE CR est contre-indiqué pendant le travail, l'accouchement, la grossesse et l'allaitement. L'oxycodone peut traverser la barrière placentaire et être aussi excrétée dans le lait maternel. Une dépression respiratoire potentiellement mortelle peut survenir chez le nouveau-né si des opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, un médicament qui contrebalance l'effet des opioïdes, devrait être facilement accessible si RAN-OXYCODONE CR est utilisé dans cette population.

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

7.1.3. Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de RAN-OXYCODONE CR n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de RAN-OXYCODONE CR n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4. Personnes âgées (> 65 ans)

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de l'intervalle posologique, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou de prise concomitante d'autres médicaments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

7.1.5. Insuffisance hépatique

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée présentaient des concentrations plasmatiques plus élevées d'oxycodone et de noroxycodone que les sujets ayant une fonction hépatique normale. RAN-OXYCODONE CR doit être prescrit avec prudence aux patients présentant tout degré d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, amorcer le traitement à dose réduite, puis ajuster la dose avec soin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

7.1.6. Insuffisance rénale

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, les patients atteints d'insuffisance rénale légère à grave présentaient des concentrations plasmatiques environ 50 % plus élevées d'oxycodone et de ses métabolites que les sujets ayant une fonction rénale normale. RAN-OXYCODONE CR doit être prescrit avec prudence aux patients présentant tout degré d'insuffisance rénale. Chez ces patients, amorcer le traitement à dose réduite, puis ajuster la dose avec soin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de RAN-OXYCODONE CR (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) sont similaires à ceux d'autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les principaux dangers

des opioïdes comprennent la dépression respiratoire et du système nerveux central et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée sont l'asthénie, la constipation, les étourdissements, la bouche sèche, les maux de tête, l'hyperhidrose, les nausées, le prurit, la somnolence et les vomissements.

Sédation

La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, spécialement chez les personnes n'ayant jamais reçu d'opioïdes. La sédation peut également se produire en partie parce que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer d'une fatigue prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes dans les trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, n'auront besoin d'aucun traitement si ce n'est des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la dose de l'opioïde et explorer les autres causes possibles. Certaines de ces causes peuvent être, par exemple, l'administration concomitante d'un médicament déprimeur du SNC, l'insuffisance hépatique ou rénale, les métastases cérébrales, l'hypercalcémie et l'insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et un manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés ou fragilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements

Les nausées sont un effet secondaire fréquent au début du traitement par les analgésiques opioïdes, et on pense qu'elles sont attribuables à la stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs ou du système vestibulaire ou encore à une prolongation du temps de vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement. Quand on instaure un traitement par un opioïde dans les cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coélique et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes, qui ne répondent pas à une réduction de la posologie, peuvent être dues à une stase gastrique liée aux opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement de longue durée par des agents stimulant la motilité digestive.

Constipation

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

8.2. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants surviennent avec les analgésiques opioïdes et incluent ceux rapportés dans les essais cliniques sur le comprimé à libération contrôlée de chlorhydrate

d'oxycodone.

Les réactions sont classées par système organique et par fréquence selon les définitions suivantes : très fréquentes ($\geq 1/10$); fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquentes $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données recueillies).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence inconnue : lymphadénopathie

Affections cardiaques :

Peu fréquentes : palpitations, tachycardie

Fréquence inconnue : dépression du segment ST

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquents : vertiges, acouphènes

Affections oculaires :

Peu fréquents : myosis, trouble visuel

Affections gastro-intestinales :

Très fréquents : constipation, nausées, vomissements

Fréquentes : douleur abdominale, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie

Peu fréquents : dysphagie, éructations, flatulence, gastrite, hoquet, occlusion intestinale, stomatite

Fréquence inconnue : spasme biliaire, caries dentaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquentes : asthénie, fatigue, fièvre, hypotonie

Peu fréquents : démarche anormale, douleur thoracique, frissons, syndrome de sevrage, œdème, œdème périphérique, malaise, soif, tolérance aux médicaments

Fréquence inconnue : syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquente : augmentation du taux d'enzymes hépatiques

Fréquence inconnue : cholestase

Affections du système immunitaire :

Peu fréquente : hypersensibilité

Fréquence inconnue : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Examens :

Peu fréquente : perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquente : diminution de l'appétit

Peu fréquentes : déshydratation, hypoglycémie

Rare : appétit augmenté

Affections du système nerveux :

Très fréquents : étourdissements, céphalées, somnolence

Fréquents : tremblement, léthargie

Peu fréquent : amnésie, convulsions, dysgueusie, hypertonie, hypoesthésie, migraine, contractions musculaires involontaires, paresthésie, troubles de la parole, syncope

Fréquence indéterminée : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Affections psychiatriques :

Fréquents : rêves anormaux, anxiété, état de confusion, dépression, insomnie, nervosité, pensées anormales

Peu fréquentes : labilité émotionnelle, agitation, dépersonnalisation, humeur euphorique, hallucination, diminution de la libido, pharmacodépendance

Rare : dysphorie

Fréquence inconnue : agressivité, délire

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquents : dysurie, hématurie, polyurie, rétention urinaire ou retard mictionnel

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Peu fréquente : dysfonction érectile

Fréquence inconnue : aménorrhée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquente : dyspnée

Peu fréquents : bronchite, toux, pharyngite, dépression respiratoire, bâillements

Rare : sinusite

Fréquence inconnue : bronchospasme, pneumonie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : prurit

Fréquentes : hyperhidrose, éruption cutanée

Peu fréquentes : sécheresse de la peau, dermatite exfoliatrice

Rare : urticaire

Affections vasculaires :

Peu fréquente : vasodilatation

Rares : hypotension, hypotension orthostatique

8.3. Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien).

Déficit androgénique : L'utilisation chronique d'opioïdes pourrait influencer sur l'axe gonadotrope, menant à un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le lien de causalité entre les opioïdes et le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu, car les facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au style de vie qui peuvent avoir un impact sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été adéquatement contrôlés dans les études menées jusqu'à présent. Les patients qui présentent des symptômes de déficit androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

Syndrome sérotoninergique : Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été signalés lors de l'utilisation d'opioïdes en concomitance avec des médicaments sérotoninergiques. Des cas d'hyperalgésie, d'hypogonadisme et d'œdème pulmonaire ont été signalés au cours de l'expérience post-commercialisation de l'oxycodone.

Des cas de syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes ont aussi été signalés au cours de la surveillance post-commercialisation chez des patients traités par de l'oxycodone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal [SSN] associé aux opioïdes).

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1. Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

- L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner des risques de profonde sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
 - Réserver la prescription concomitante de RAN-OXYCODONE CR et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients auxquels les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
 - On doit envisager une réduction de la dose de dépresseurs du SNC dans les cas où l'on prescrit ces médicaments en concomitance.
 - Effectuer un suivi des patients afin de déceler l'apparition des signes et symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation.
- Les inhibiteurs de la MAO intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut causer de l'anxiété, de la confusion et une diminution de la respiration. RAN-OXYCODONE CR est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou qui les ont utilisés au cours des 14 jours précédents.

9.2. Aperçu

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

RAN-OXYCODONE CR doit être administré avec prudence; il convient de commencer par une posologie réduite (de 1/3 à 1/2 de la posologie habituelle) chez les patients qui prennent également d'autres dépresseurs du système nerveux central (par exemple, les autres opioïdes, les sédatifs, les gabapentinoïdes tels que la prégabaline, les hypnotiques, les antidépresseurs, les phénothiazines, les neuroleptiques, les antihistaminiques et les antiémétiques) et des bêtabloquants, car ils peuvent renforcer l'effet dépresseur sur le SNC (par exemple, la dépression respiratoire) de RAN-OXYCODONE CR. Il ne faut pas consommer d'alcool avec RAN-OXYCODONE CR, car celapourrait augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux.

Interactions avec des anticholinergiques

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

9.3. Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450

L'oxycodone est métabolisée en partie par le cytochrome P450 2D6 et le cytochrome P450 3A4. L'activité de ces voies métaboliques peut être inhibée ou induite par divers médicaments coadministrés ou par certains aliments, ce qui peut altérer les concentrations plasmatiques d'oxycodone. Il faudra peut-être ajuster les doses d'oxycodone en conséquence.

Inhibiteurs du CYP3A4

Comme l'isoenzyme CYP3A4 joue un rôle très important dans le métabolisme de chlorhydrate d'oxycodone, les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4, comme les antibiotiques macrolides (par exemple, l'érythromycine, la clarithromycine), les antifongiques azolés (par exemple, le kétoconazole) et les inhibiteurs de la protéase (par exemple, le ritonavir) et le jus de pamplemousse, peuvent entraîner une diminution de la clairance de l'oxycodone, ce qui provoquerait une augmentation des concentrations plasmatiques d'oxycodone. Une étude publiée a montré que l'administration concomitante d'un antifongique, le voriconazole, a augmenté l'ASC de l'oxycodone de 3,6 fois et sa C_{max} de 1,7 fois. Bien qu'aucune étude clinique n'ait été menée avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, les résultats cliniques attendus correspondraient à une augmentation ou à une prolongation des effets opioïdes. Si l'administration concomitante d'un tel inhibiteur et de RAN-OXYCODONE CR est nécessaire, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement chez des patients qui prennent ou viennent de cesser de prendre des inhibiteurs du CYP450. On doit évaluer ces patients à intervalles fréquents et envisager des ajustements posologiques jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables.

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP450, comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et donc causer une augmentation de la clairance du médicament, qui entraînerait une diminution des concentrations plasmatiques d'oxycodone, un manque d'efficacité ou le développement d'un syndrome de sevrage chez les patients qui sont devenus physiquement dépendants de l'oxycodone. Une étude publiée a montré que l'administration concomitante de rifampicine, un inducteur des enzymes métabolisant le médicament, a diminué l'ASC de l'oxycodone (par voie orale) de 86 % et sa C_{max} de 63 %. Si l'administration concomitante d'un tel inducteur et de RAN-OXYCODONE CR est nécessaire, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement chez des patients qui prennent ou viennent de cesser de prendre des inducteurs du CYP3A4. On doit évaluer ces patients à intervalles fréquents et envisager des ajustements posologiques jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables.

Inhibiteurs du CYP2D6

L'oxycodone est partiellement métabolisée en oxymorphone par le cytochrome CYP2D6. Bien que cette voie puisse être bloquée par divers médicaments (par exemple, certains médicaments pour l'appareil cardiovasculaire, notamment l'amiodarone et la quinidine, ainsi que les antidépresseurs polycycliques), un tel blocage ne s'est pas révélé d'importance clinique significative pendant le traitement par l'oxycodone.

Administration concomitante avec des analgésiques agonistes/antagonistes opioïdes mixtes

Les analgésiques agonistes/antagonistes opioïdes mixtes (c.-à-d. la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec prudence à un patient qui a reçu ou qui reçoit un traitement composé d'un analgésique agoniste opioïde pur comme

l'oxycodone. Dans cette situation, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de l'oxycodone ou peuvent précipiter des symptômes de sevrage chez ces patients.

Inhibiteurs de la MAO

Les inhibiteurs de la MAO intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. RAN-OXYCODONE CR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont pris dans les quatorze jours précédents (voir CONTRE-INDICATIONS).

Warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine

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

Agents sérotoninergiques

L'administration concomitante de chlorhydrate d'oxycodone avec un agent sérotoninergique comme un Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**).

9.4. Interactions médicament-aliment

L'administration de comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée avec de la nourriture entraîne une augmentation de la concentration plasmatique maximale d'oxycodone jusqu'à 1,5 fois, mais n'a aucun effet significatif sur le degré d'absorption de l'oxycodone.

9.5. Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.6. Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

9.7. Interactions médicament-style de vie

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

L'oxycodone est un analgésique opioïde semi-synthétique qui exerce un effet agoniste au niveau de certains récepteurs opioïdes saturables spécifiques dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'humain, l'oxycodone produit divers effets, notamment l'analgésie, la constipation liée à une baisse de motilité gastro-intestinale, la suppression du réflexe de la toux, la dépression respiratoire liée à une baisse de l'aptitude du centre respiratoire à répondre au CO₂, les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les sautes d'humeur, y compris l'euphorie et la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales et des altérations des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

10.2. Pharmacodynamique

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

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

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

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

On a constaté que l'oxycodone est deux à quatre fois plus puissante que la morphine après une administration sous-cutanée et intrapéritonéale chez le rat. Dans le cadre des études cliniques portant sur des patients atteints de douleurs postopératoires aiguës, on a constaté que l'oxycodone était deux fois plus puissante que la morphine.

Système cardiovasculaire

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

Système nerveux central

L'oxycodone entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des

centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du dioxyde de carbone (CO₂) et à la stimulation électrique.

L'oxycodone a un effet dépresseur sur le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se manifester avec des doses inférieures à celles qui sont généralement requises pour obtenir l'analgésie.

L'oxycodone entraîne le myosis, même dans le noir complet. Les micropupilles sont un signe de surdose d'opioïdes, mais elles ne sont pas pathognomoniques (par exemple, 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 à l'apparition d'une surdose à l'oxycodone.

Système endocrinien

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou hypothalamo-hypophysio-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. Des signes cliniques et des symptômes dus à ces changements hormonaux peuvent se manifester.

Voies gastro-intestinales et autres muscles lisses

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

Système immunitaire

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

Rapport entre la concentration et l'efficacité

Des études menées chez des volontaires en bonne santé et chez des patients établissent l'existence d'un rapport prévisible entre la posologie de l'oxycodone et les concentrations plasmatiques d'oxycodone, ainsi qu'entre la concentration et certains effets attendus des opioïdes, comme la contraction pupillaire, la sédation, l'« effet du médicament » subjectif global, l'analgésie et les sensations de « décontraction ».

La concentration minimale requise pour que l'analgésie soit efficace varie considérablement d'un patient à l'autre, en particulier chez les patients qui ont déjà été traités par des agonistes opioïdes puissants. Par conséquent, les patients doivent être traités en ajustant individuellement la dose selon l'effet désiré. La concentration minimale d'oxycodone requise pour que l'analgésie soit efficace chez un patient peut augmenter avec le temps en raison d'une intensification de la douleur, du développement d'un nouveau syndrome de douleur ou du développement d'une tolérance à l'égard des analgésiques.

Rapport entre la concentration et les réactions indésirables

Il existe un rapport significatif entre l'augmentation des concentrations plasmatiques

d'oxycodone et l'augmentation de la fréquence des réactions indésirables aux opioïdes liées à la dose, comme les nausées, les vomissements, les effets sur le SNC et la dépression respiratoire. Chez les patients qui présentent une tolérance aux opioïdes, la situation peut être modifiée par le développement d'une tolérance à l'égard des effets secondaires liés aux opioïdes.

La dose de RAN-OXYCODONE CR doit être personnalisée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), car la dose analgésique efficace adaptée à un patient sera trop élevée pour être tolérée par un autre patient.

10.3. Pharmacocinétique

L'activité de RAN-OXYCODONE CR est principalement due à la molécule mère, l'oxycodone. RAN-OXYCODONE CR est conçu pour permettre la libération de l'oxycodone sur une période de 12 heures.

Le fait de couper, de briser, de mâcher, d'écraser ou de dissoudre RAN-OXYCODONE CR perturbe le mécanisme de libération contrôlée et pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone.

Les études pharmacocinétiques des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée chez des volontaires normaux démontrent que l'ASC et la C_{max} augmentent de manière proportionnelle à la dose et que les six dosages des comprimés sont bioéquivalents. Dans les études à dose unique, le comprimé de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée a été absorbé dans une mesure équivalente à celle de l'oxycodone à libération immédiate mais avec une concentration maximale réduite (rapport C_{max} d'environ 50 %), un temps prolongé (2,4 fois) jusqu'à la concentration maximale (t_{max} d'environ 2,8 heures), avec un schéma d'absorption biphasique, avec deux demi-temps d'absorption apparents de 0,6 et 6,9 heures, qui décrivent la libération initiale d'oxycodone du comprimé, suivie d'une libération prolongée. La libération in vitro est indépendante du pH.

Dans les études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'oxycodone étaient équivalentes à celles obtenues avec l'administration toutes les 6 heures de préparations orales à libération immédiate et ont été atteintes environ 3 heures après l'administration de comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée. L'état d'équilibre a été atteint dans les 24 à 36 heures suivant le début du traitement. L'absorption d'oxycodone des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée n'est pas significativement influencée lorsqu'elle est administrée en présence de nourriture.

Absorption : Environ 60 à 87 % de la dose orale d'oxycodone atteignent le compartiment central comparativement à une dose parentérale. Cette biodisponibilité élevée est due à une faible biotransformation hépatique présystémique ou à un métabolisme de premier passage hépatique peu marqué.

Effets de la nourriture : Dans des études contrôlées menées chez des volontaires en bonne santé, l'administration de chlorhydrate d'oxycodone avec un repas à forte teneur en graisses a multiplié par un facteur de 1,3 à 1,5 la concentration plasmatique maximale d'oxycodone, mais n'a eu aucun effet significatif sur le degré d'absorption de l'oxycodone.

Distribution : À la suite d'une administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) de l'oxycodone était de 2,6 L/kg. Le pourcentage de l'oxycodone se liant aux protéines plasmatiques à 37 °C et à un pH de 7,4 atteignait environ 45 %. Une fois absorbée, l'oxycodone est distribuée aux muscles squelettiques, au foie, au tube digestif, aux poumons, à la rate et au cerveau. On a trouvé de l'oxycodone dans le lait maternel.

Métabolisme : L'oxycodone est métabolisée dans une grande proportion par de multiples voies métaboliques; elle produit de la noroxycodone, de l'oxymorphone et de la noroxymorphone, qui sont ensuite transformées en glucuronides. La noroxycodone et la noroxymorphone sont les métabolites principaux en circulation. La formation de noroxycodone par N-déméthylation sous médiation du CYP3A, avec une formation mineure d'oxymorphone par O-déméthylation sous médiation du CYP2D6, est la principale voie métabolique de l'oxycodone. C'est pourquoi le taux de formation de ces métabolites et d'autres métabolites associés peut, en théorie, être affecté par d'autres médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

La noroxycodone présente une puissance antinociceptive très faible par rapport à l'oxycodone; cependant, elle subit une autre oxydation pour produire la noroxymorphone, qui est active au niveau des récepteurs opioïdes. Bien que la noroxymorphone soit un métabolite actif et soit présente dans la circulation à des concentrations relativement élevées, elle ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique dans une large mesure.

On a établi que l'oxymorphone est active et possède une activité analgésique, mais sa contribution à l'analgésie à la suite de l'administration d'oxycodone est jugée négligeable sur le plan clinique. D'autres métabolites (α - et β -oxycodol, noroxycodol et oxymorphol) peuvent être présents à de très faibles concentrations et démontrer une pénétration limitée dans le cerveau par rapport à l'oxycodone. Les enzymes responsables de la cétoreduction et de la glycoconjugaison dans les voies métaboliques de l'oxycodone n'ont pas été établies.

L'oxycodone a une demi-vie d'élimination d'environ 4,5 heures.

Élimination : L'oxycodone et ses métabolites sont éliminés dans l'urine et les selles. On a mesuré les quantités suivantes dans l'urine : 8,9 % d'oxycodone libre et conjuguée, 23 % de noroxycodone libre, moins de 1 % d'oxymorphone libre, 10 % d'oxymorphone conjuguée, 14 % de noroxymorphone libre et conjuguée, jusqu'à 18 % de métabolites réduits libres et conjugués. La clairance plasmatique totale était d'environ 1,4 L/min chez les adultes.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans): Les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée n'ont pas été étudiés chez les enfants et ne sont pas indiqués chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans): Les concentrations plasmatiques d'oxycodone augmentent d'environ 15 % chez les personnes âgées recevant comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée. En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer par la plus faible dose de l'intervalle posologique, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou de prise concomitante d'autres médicaments.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible.

Origine ethnique : Aucune donnée disponible

Insuffisance hépatique : Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée ont obtenu des concentrations plasmatiques maximales d'oxycodone et de noroxycodone environ 50 % et 20 % plus élevées, respectivement, que celles obtenues par les sujets en bonne santé. Les valeurs d'ASC obtenues étaient environ 95 % et 75 % plus élevées, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales et les valeurs d'ASC pour l'oxymorphone étaient 15 % à 50 % plus faibles. La demi-vie d'élimination de l'oxycodone était prolongée de 2,3 heures.

Les concentrations plasmatiques d'oxycodone sont environ deux fois plus élevées chez les patients atteints d'une cirrhose du foie.

Insuffisance rénale : Les patients atteints d'insuffisance rénale légère à grave ont obtenu des concentrations plasmatiques maximales d'oxycodone et de noroxycodone 50 % et 20 % plus élevées, respectivement, et des valeurs d'ASC pour l'oxycodone, la noroxycodone, et l'oxymorphone 60 %, 50 % et 40 % plus élevées que celles obtenues chez les sujets en bonne santé, respectivement. Ces résultats étaient accompagnés d'une augmentation de la sédation, mais pas de différences dans la fréquence respiratoire, la contraction pupillaire, ou plusieurs autres mesures de l'effet du médicament. On a constaté une augmentation d'une heure de la demi-vie d'élimination moyenne de l'oxycodone.

L'abus de chlorhydrate d'oxycodone peut entraîner une surdose ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés de RAN-OXYCODONE CR entre 15° C et 30° C. Garder le contenant bien fermé. Protéger de l'humidité, dans un endroit frais et sec.

Élimination

RAN-OXYCODONE CR ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament.

Les comprimés RAN-OXYCODONE CR non utilisés ou périmés doivent être éliminés de façon adéquate dès qu'ils ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres ne soient exposés accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. RAN-OXYCODONE CR ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

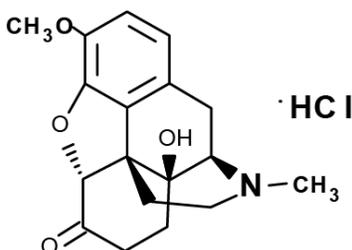
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

Nom propre :	chlorhydrate d'oxycodone
Nom chimique :	chlorhydrate de 4,5 α -époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one
Formule moléculaire :	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ ·HCl
Masse moléculaire :	351,82 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	Le chlorhydrate d'oxycodone sont cristaux hygroscopiques ou poudre inodore, blanche à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool Son point de fusion est compris entre 218°C et 223°C.
-------------------------------	--

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1. Méthodes et données démographiques

Études comparatives de biodisponibilité

On a mené une étude de bioéquivalence, à répartition aléatoire, par inversion deux périodes, en deux séquences, à une seule prise, pour comparer l'efficacité d'un comprimé chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée à 20 mg (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada inc.) à celle d'un Oxycontin® (chlorhydrate d'oxycodone) comprimés à libération contrôlée à 20 mg (Purdue Pharma Inc.) chez sujets humains adultes sains, à jeun. Les données des 23 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées ci-dessous.

Oxycodone (1 x 20 mg) De données mesurées Moyennes géométriques des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng.hr/mL)	220,63 231,55 (30,48)	217,71 227,29 (28,52)	101,34	94,29 – 108,92
ASC _I (ng.hr/mL)	224,17 234,77 (29,95)	221,79 231,11 (28,13)	101,07	94,10 – 108,56
C _{max} (ng/mL)	21,76 22,79 (32,88)	20,28 21,21 (29,74)	107,33	99,02 – 116,33
T _{max} § (h)	4,50 (2,33 – 6,00)	3,00 (1,00 – 5,00)		
T _½ € (h)	4,45 (12,59)	5,18 (16,72)		

*Comprimé de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée à 20 mg, Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

† Comprimé OxyContin^{MD} (chlorhydrate d'oxycodone) de 20 mg à libération contrôlée (Purdue Pharma) acheté au Canada.

§ Expression de la médiane (étendue) seulement

€ Expressed as the Arithmetic Mean (CV%) only

On a mené une étude de bioéquivalence, à répartition aléatoire, par inversion deux périodes, en deux séquences, à une seule prise, pour comparer l'efficacité d'un comprimé chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée à 20 mg (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada inc.) à celle d'un Oxycontin® (chlorhydrate d'oxycodone) comprimés à libération contrôlée à 20 mg (Purdue Pharma Inc.) chez sujets humains adultes sains, non à jeun. Les données des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées ci-dessous.

Oxycodone (1 x 20 mg) De données mesurées Moyennes géométriques des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·hr/mL)	243,08 252,67 (29,01)	251,51 262,67 (27,60)	96,65	91,67 – 101,89
ASC _I (ng·hr/mL)	245,68 255,14 (28,74)	254,27 265,44 (27,48)	96,62	91,69 – 101,83
C _{max} (ng/mL)	26,82 26,38 (33,75)	23,47 24,13 (22,03)	114,25	107,98 – 120,88
T _{max} § (h)	5,00 (2,67- 8,00)	3,84 (2,00-4,50)		
T _½ € (h)	4,32 (14,98)	4,83 (10,48)		

* Comprimé de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée à 20 mg, Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

† Comprimé OxyContin^{MD} (chlorhydrate d'oxycodone) de 20 mg à libération contrôlée (Purdue Pharma) acheté au Canada.

§ Expression de la médiane (étendue) seulement

€ Expressed as the Arithmetic Mean (CV%) only

Étude No. R09-0968

Une étude de bioéquivalence croisée, équilibrée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique et effectuée à l'insu comparant les comprimés à 40 mg de RAN-OXYCODONE CR (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.) aux comprimés à 40 mg de Oxycontin® par Purdue Pharma a été menée dans des conditions à jeûne auprès de 21 adultes en santé. Le résumé de paramètres pharmacocinétiques est résumée dans la table ci-dessous :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE

Oxycodone (1 x 40 mg) De données mesurées Moyennes géométriques des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-t} (ng-hr/mL)	404,17 413,32 (22,64)	363,71 372,96 (25,24)	111,12	(105,12 – 117,47)
ASC _{0-inf} (ng-hr/mL)	407,39 416,38 (22,42)	369,12 379,01 (25,21)	110,37	(104,25 – 116,84)
C _{max} (ng/mL)	40,45 41,19 (23,46)	37,00 37,63 (21,56)	109,34	(102,38 – 116,78)
T _{max} § (h)	3,83 (31,14)	2,39 (39,56)		
T _½ € (h)	4,72 (18,70)	5,97 (25,59)		

* Comprimé RAN-OXYCODONE CR à 40 mg (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.)

† Comprimé OxyContin^{MD} (chlorhydrate d'oxycodone) de 40 mg à libération contrôlée (Purdue Pharma) acheté au Canada.

§ Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

€ Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

Étude No. R09-0969

Une étude de bioéquivalence croisée, équilibrée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique et effectuée à l'insu comparant les comprimés à 40 mg de RAN-OXYCODONE CR (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.) aux comprimés à 40 mg de Oxycontin® par Purdue Pharma a été menée dans des conditions non à jeûne auprès de 24 adultes en santé. Le résumé de paramètres pharmacocinétiques est résumée dans la table ci-dessous :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE

Oxycodone (1 x 40 mg) De données mesurées Moyennes géométriques des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-t} (ng-hr/mL)	512,17 523,28 (22,68)	529,99 544,06 (25,54)	96,64	(93,70 – 99,67)
ASC _{0-inf} (ng-hr/mL)	514,64 525,64 (22,53)	533,58 547,50 (25,31)	96,45	(93,50 – 99,49)
C _{max} (ng/mL)	58,02 59,12 (21,59)	52,00 52,78 (20,05)	111,57	(106,00 – 117,44)
T _{max} § (h)	4,15 (21,27)	3,08 (40,45)		
T _½ € (h)	4,37 (12,15)	5,44 (8,75)		

* Comprimé RAN-OXYCODONE CR à 40 mg (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.)

† Comprimé OxyContin^{MD} (chlorhydrate d'oxycodone) de 40 mg à libération contrôlée (Purdue Pharma) acheté au Canada.

§ Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

€ Expression de la moyenne arithmétique (CV%)

15. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Après administration sous-cutanée d'oxycodone à des souris, la DL₅₀ a été de 275 mg/kg à 340 mg/kg. La dose létale la plus faible a été de 200 mg/kg après administration sous-cutanée à des souris. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues pour la morphine. Dans une étude préliminaire de 12 jours réalisée chez le lapin, aucun effet toxique lié au médicament n'a été détectable à la dose de 5 mg/kg. Des doses de 25 mg/kg, 75 mg/kg et 150 mg/kg ont été associées à des effets pharmacotoxiques variables et passagers, typiques du traitement avec des doses élevées d'opioïdes chez les animaux (baisse d'activité, baisse ou disparition de la défécation et convulsions).

Cancérogénicité

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

Mutagénicité

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

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

Tératogénicité

L'oxycodone n'a aucun effet sur la fertilité ou les débuts du développement embryonnaire chez le rat mâle ou femelle à des doses aussi élevées que 8 mg/kg/jour. De même, l'oxycodone n'a provoqué aucune malformation chez le rat à des doses aussi élevées que 8 mg/kg/jour ou chez le lapin à des doses aussi élevées que 125 mg/kg/jour. On a observé une augmentation des variations développementales liées à la dose (incidence plus élevée de vertèbres présacrées et de paires de côtes supplémentaires) chez le lapin à l'analyse des données relatives à chaque fœtus. Cependant, à l'analyse des mêmes données par portée plutôt que par fœtus individuel, on n'a constaté aucune augmentation des variations développementales liées à la dose, bien que l'incidence des vertèbres présacrées supplémentaires soit restée significativement plus élevée dans le groupe recevant 125 mg/kg/jour que dans le groupe témoin. Comme ce niveau de dose était associé à de graves effets pharmacotoxiques chez les femelles gestantes, les résultats relatifs aux fœtus pourraient être considérés comme une conséquence secondaire d'une grave toxicité maternelle.

Dans une étude portant sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, le poids corporel de la mère et les paramètres d'ingestion alimentaire étaient réduits pour les doses de ≥ 2 mg/kg/jour par rapport au groupe témoin. Le poids corporel était moins élevé chez la génération F1 issue des rates appartenant au groupe qui recevait une dose de 6 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun effet sur les paramètres de développement physique, réflexologique ou sensoriel, ni sur les indices de comportement et de reproduction chez les jeunes rats F1 (la DSEO chez les jeunes rats F1 était 2 mg/kg/jour en fonction des effets sur le poids corporel constatés avec une dose de 6 mg/kg/jour). On n'a observé au cours de l'étude aucun effet sur la génération F2 avec n'importe quelle dose.

Aucune étude adéquate et contrôlée de façon satisfaisante n'a été menée chez les femmes enceintes ni aucune étude sur la fertilité ou les effets postnatals de l'exposition intra-utérine.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^NRAN™-OXYCODONE CR

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée

15 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg

Norme du fabricant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre RAN-OXYCODONE CR et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. 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 de **RAN-OXYCODONE CR**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez RAN-OXYCODONE CR comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes qui pourrait entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, il est conseillé de communiquer avec le prescripteur du médicament (par exemple, votre médecin).
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez RAN-OXYCODONE CR, particulièrement s'il n'est pas pris selon les directives du prescripteur. Les bébés risquent de souffrir de problèmes respiratoires potentiellement mortels si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Ne donnez jamais RAN-OXYCODONE CR à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de RAN-OXYCODONE CR, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.
- Si vous avez pris RAN-OXYCODONE CR pendant que vous étiez enceinte, que ce soit pour de courtes ou de longues périodes ou en petites ou fortes doses, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Cela peut se produire dans les jours qui suivent la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :
 - sa respiration change (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide);
 - il est particulièrement difficile à calmer;
 - il présente des tremblements (agitation);
 - Il présente des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements, ou il a de la fièvre.Consultez immédiatement un médecin pour votre bébé.
- Prendre RAN-OXYCODONE CR avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut causer une somnolence grave, une diminution de l'état de conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

Pourquoi RAN-OXYCODONE CR est-il utilisé?

RAN-OXYCODONE CR est utilisé pour la prise en charge de la douleur à long terme, lorsque :

- la douleur est suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien 24 heures sur 24 d'un médicament antidouleur;
- le médecin juge que les autres options thérapeutiques ne parviennent pas à soulager efficacement la douleur.

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

Comment RAN-OXYCODONE CR agit-il?

RAN-OXYCODONE CR est un comprimé à libération contrôlée administré par voie orale qui libère lentement du chlorhydrate d'oxycodone sur une période de 12 heures.

RAN-OXYCODONE CR contient de l'oxycodone, un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés « opioïdes », laquelle comprend la codéine, le fentanyl et la morphine. Il soulage la douleur en agissant sur les cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de RAN-OXYCODONE CR?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'oxycodone

De plus, l'enrobage du comprimé contient : Laque d'aluminium jaune D&C No 10 (pour le comprimé 80 mg), bleu FD&C No 2 (pour le comprimé 15 mg et 80 mg), rouge FD&C N° 40 (pour le comprimé 60 mg), jaune FD&C No 5 (pour le comprimé 40 mg), jaune FD&C No 6 (pour le comprimé 60 mg), oxyde de fer ((jaune) pour le comprimé 40 mg), oxyde de fer ((noir, jaune) pour le comprimé 15 mg), oxyde de fer ((rouge, jaune) pour le comprimé 20 mg), talc (pour le comprimé 20 mg, 40 mg et 80 mg), dioxyde de titane, hypromellose, macrogol.

RAN-OXYCODONE CR est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés RAN-OXYCODONE CR à libération contrôlée : 15 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg.

Ne prenez pas RAN-OXYCODONE CR si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate d'oxycodone, à d'autres opioïdes ou à tout autre ingrédient de RAN-OXYCODONE CR (voir Quels sont les ingrédients de RAN-OXYCODONE CR?);
- vous présentez une douleur légère ou depuis peu de temps, qui peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires;
- vous présentez une affection caractérisée par un dysfonctionnement de l'intestin grêle (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous risquez de faire des convulsions;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) (comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline) ou l'avez pris au cours des 2 dernières semaines;

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou vous êtes en train d'accoucher;
- vous allaitez;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous devez subir, ou avez récemment subi, une intervention chirurgicale non urgente.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RAN-OXYCODONE CR afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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 d'ordonnance ou d'alcool;
- vous êtes atteint d'une maladie sévère des reins, du foie ou des poumons;
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur;
- votre tension artérielle est basse;
- vous avez des antécédents d'apnée du sommeil;
- vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- vous souffrez ou avez souffert d'hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- vous souffrez de migraines;
- vous prévoyez devenir enceinte.

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie

Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important de parler à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse et allaitement, travail et accouchement

Ne prenez pas RAN-OXYCODONE CR pendant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transférés à votre bébé par le lait maternel ou pendant qu'il est encore dans l'utérus. RAN-OXYCODONE CR peut alors causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels au fœtus ou au nourrisson allaité.

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

Conduite de véhicules et opération de machines

Vous devez vous abstenir d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière, jusqu'à ce que vous connaissiez vos réactions à RAN-OXYCODONE CR. RAN-OXYCODONE CR peut causer :

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

Ces manifestations peuvent survenir surtout après la prise de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Trouble de la glande surrénale

Vous pourriez être atteint d'un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénalienne. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas une quantité suffisante de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter certains des symptômes suivants :

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

Vous pourriez être plus susceptible d'avoir des problèmes de glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait faire des analyses, vous prescrire un autre médicament et vous retirer graduellement RAN-OXYCODONE CR.

Syndrome sérotoninergique

RAN-OXYCODONE CR peut causer le syndrome sérotoninergique, une maladie rare, mais potentiellement mortelle. Il peut entraîner de graves dysfonctionnements du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Vous pourriez présenter le syndrome sérotoninergique si vous prenez RAN-OXYCODONE CR avec certains antidépresseurs ou des médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent ;

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, mouvements brefs et saccadés musculaires, raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, impatience, hallucinations, troubles de l'humeur, perte de connaissance et coma.

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes peut mener à une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle peut également entraîner une baisse de la libido (désir d'avoir des rapports sexuels), une dysfonction érectile ou une infertilité.

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer un trouble appelé « apnée du sommeil » (interruptions momentanées de la respiration durant le sommeil). Informez votre médecin si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si quelqu'un remarque que vous cessez de respirer momentanément durant votre sommeil.

Veillez informer votre professionnel de la santé de tous les produits médicinaux que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec RAN-OXYCODONE CR :

- l'alcool, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre contenant de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez RAN-OXYCODONE CR. Cela peut entraîner de la somnolence, une respiration déprimée, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou un surdosage mortel.

- autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence provoquée par RAN-OXYCODONE CR;
- autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une chirurgie);
- les médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété;
- antidépresseurs (pour la dépression et les troubles de l'humeur). Ne prenez pas RAN-OXYCODONE CR avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou si vous avez pris des inhibiteurs de la MAO au cours des 14 jours précédant le traitement par RAN-OXYCODONE CR.
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- les antihistaminiques (contre les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- la warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine (pour prévenir ou traiter les caillots sanguins);
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants);
- les antirétroviraux, les antifongiques azolés et les antibiotiques macrolides;
- le jus de pamplemousse;
- le millepertuis.

Comment prendre RAN-OXYCODONE CR :

Les comprimés RAN-OXYCODONE CR sont conçus pour agir correctement sur une période de 12 heures lorsqu'ils sont avalés entiers.

Avaler tout entier. Ne pas couper, casser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés RAN-OXYCODONE CR avant de les avaler, car cela peut entraîner la libération et l'absorption d'une dose excessive d'oxycodone qui peut vous nuire gravement.

Ne prenez pas la concentration de 60 mg ou de 80 mg, ou une dose unique de 40 mg ou plus de RAN-OXYCODONE CR, à moins que vous tolériez les opioïdes. Votre médecin vous indiquera lorsque vous devenez tolérant aux opioïdes avec une certaine dose de RAN-OXYCODONE CR.

RAN-OXYCODONE CR peut être pris avec ou sans nourriture.

Il n'est pas recommandé d'administrer RAN-OXYCODONE CR par voie rectale.

Dose habituelle :

La posologie est personnalisée. 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. La prise de doses plus élevées peut entraîner davantage d'effets secondaires et augmenter le risque de surdose.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de RAN-OXYCODONE CR. Assurez-vous d'utiliser RAN-OXYCODONE CR seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente, ou si vous éprouvez d'autres problèmes à la suite de l'utilisation de RAN-OXYCODONE CR, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Arrêt de votre médicament :

Il ne faut pas interrompre soudainement la prise de RAN-OXYCODONE CR si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Votre médecin surveillera votre état et vous guidera sur la façon d'arrêter lentement de prendre RAN-OXYCODONE CR. Vous éviterez ainsi des symptômes incommodants, tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- battements cardiaques rapides (tachycardie)
- troubles du sommeil
- transpiration anormalement abondante
- palpitations cardiaques
- fièvre inexpliquée
- faiblesse
- bâillements

En réduisant la dose de votre traitement opioïde ou en arrêtant celui-ci, votre organisme deviendra moins accoutumé aux opioïdes. Si vous recommencez le traitement, vous devrez commencer par la dose la plus faible. Vous risquez de subir les effets d'une surdose si vous recommencez à prendre la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter lentement de prendre RAN-OXYCODONE CR.

Renouvellement des ordonnances de RAN-OXYCODONE CR :

Vous devez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés RAN-OXYCODONE CR. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre stock actuel soit épuisé.

Ne vous faites prescrire ce médicament que par le médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances auprès d'autres médecins, à moins que vous ne changiez de médecin pour prendre en charge votre douleur.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de RAN-OXYCODONE CR, 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.

Les signes d'un surdosage peuvent comprendre :

- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RAN-OXYCODONE CR?

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles de RAN-OXYCODONE CR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires :

- constipation
- étourdissements
- somnolence
- sécheresse de la bouche
- maux de tête
- démangeaisons
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- nausées ou vomissements, ou perte d'appétit
- transpiration
- insomnie
- douleurs abdominales
- fièvre
- diarrhée
- indigestion
- tremblement
- pensées ou rêves anormaux
- anxiété
- confusion
- dépression
- nervosité
- éruptions cutanées
- difficulté à respirer

- diminution de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par RAN-OXYCODONE CR.

Si les nausées et les vomissements deviennent incommodants durant le traitement prolongé par RAN-OXYCODONE CR, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre des médicaments et obtenez une aide médicale
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer.			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleurs abdominales, constipation intense, nausées.			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou impatience, perte du contrôle musculaire ou			✓

contractions musculaires involontaires, tremblements, diarrhée.			
---	--	--	--

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html) pour plus d'informations sur la façon de déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur ; ou alors
- téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

- Conserver entre 15°C et 30°C. Conserver le récipient bien fermé. Protéger de l'humidité. Conserver dans un endroit frais et sec.
- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de RAN-OXYCODONE CR dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- **Conservez RAN-OXYCODONE CR sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de RAN-OXYCODONE CR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Élimination :

Ne jetez jamais RAN-OXYCODONE CR dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient le trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de RAN-OXYCODONE CR, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire 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/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par :
Ranbaxy Pharma Canada Inc.
Brampton, ON
L6T 1C1

Dernière révision : 06 mai 2021

Toutes les marques sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.