

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### **<sup>N</sup> pms-OXYCODONE CR**

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

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée, norme maison  
10 mg, 20 mg, 40 mg, et 80 mg

### **Analgésique opioïde**

**PHARMASCIENCE INC.**  
6111 Avenue Royalmount Suite 100  
Montréal, Canada  
H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Date d'approbation initiale :  
1 mai 2008  
Date de révision:  
21 décembre 2021

Numéro de contrôle : 254174

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Neurologique, toxicité sérotonine	12/2021
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Respiratoire, Apnée du sommeil	12/2021

## TABLEAU DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personne âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration	11
4.4 Dose oubliée	11
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>11</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>14</b>
<b>7.1 Populations particulières</b>	<b>22</b>
7.1.1 Femmes enceintes	22
7.1.2 Allaitement	22
7.1.3 Enfants	23
7.1.4 Personne âgées	23
7.1.5 Insuffisance hépatique	23
7.1.6 Insuffisance rénale	23
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>23</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	23
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	24
8.3 Effets indésirables observées après la mise en marché	26
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>27</b>
9.1 Encadre interactions médicamenteuses graves	27
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	27
9.3 Interactions médicament-médicament	28
9.4 Interactions médicament – aliment	29
9.5 Interactions médicament-herbe médicinale	29
9.6 Effets du médicament sur les résultats des essais de laboratoire	29
9.7 Interactions avec le mode de vie	30
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>	<b>30</b>
10.1 Mode d'action	30
10.2 Pharmacodynamique	30
10.3 Pharmacocinétique	32

<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIERES DE MANIPULATION .....</b>	<b>34</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>36</b>
	14.3 Études comparatives de biodisponibilité.....	36
<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE.....</b>	<b>43</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>44</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>45</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

Un important Programme de gestion des risques pour pms-OXYCODONE CR a été mis en œuvre afin de minimiser les risques et problèmes potentiels associés à l'abus, à la dépendance et au détournement du médicament. Pour de plus amples renseignements, veuillez visiter le site Web à l'adresse : [www.SOAR-ESSOR.ca](http://www.SOAR-ESSOR.ca) ou appeler sans frais au 1-800-550-6060.

### **1 INDICATIONS**

pms-OXYCODONE CR (chlorhydrate d'oxycodone) en comprimés 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.

pms-OXYCODONE CR (chlorhydrate d'oxycodone) n'est pas indiqué comme traitement analgésique au besoin (prn).

#### **1.1 Enfants**

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

#### **1.2 Personne âgées**

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer généralement par la plus faible dose de l'intervalle posologique (puis de l'augmenter lentement), 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](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

pms-OXYCODONE CR (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles au médicament (oxycodone), aux autres analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient dans la formulation incluant n'importe quel ingrédient non-médicinal ou la composante du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- 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 aiguë);
- 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, de troubles obstructifs des voies aériennes et d'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

#### **Mises en garde et précautions importantes**

##### *Restrictions d'utilisation*

En raison des risques de toxicomanie ou d'abus et de mésusage des opioïdes, même aux doses recommandées, et à cause du risque accru de surdose et de décès avec les préparations d'opioïdes à libération contrôlée, pms-OXYCODONE CR ne doit être utilisé que chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne permettraient pas d'assurer la prise en charge efficace de la douleur (p. ex., les opioïdes à libération immédiate) (*voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

##### *Toxicomanie, abus et mésusage*

pms-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 pms-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](#)*). pms-OXYCODONE CR doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.

#### *Dépression respiratoire pouvant mettre la vie en danger*

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, pourrait survenir avec l'utilisation de pms-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 pms-OXYCODONE CR ou à la suite d'une augmentation de la dose. pms-OXYCODONE CR doit être avalé entier. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés pms-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 pms-OXYCODONE CR ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle d'oxycodone (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination](#), pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate).

#### *Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes*

L'utilisation prolongée de pms-OXYCODONE CR pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, qui peut mettre la vie en danger (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### *Interaction avec l'alcool*

L'ingestion concomitante d'alcool et de pms-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, Troubles neurologiques](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Réserver la prescription concomitante de pms-OXYCODONE CR et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients auxquels les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter les doses et la durée de traitement au minimum nécessaire.
- Effectuer un suivi des patients afin de déceler l'apparition des signes et symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

pms-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne suffiraient pas pour assurer la prise en charge efficace 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) par jour de pms-OXYCODONE CR (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée). Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire pms-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 pms-OXYCODONE CR (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la posologie](#)).

Les comprimés de pms-OXYCODONE CR doivent être avalés entiers. Le fait de couper, de briser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés de pms-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 de pms-OXYCODONE CR à 60 mg et à 80 mg ou en dose unique supérieure à 40 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes. Une dose unique supérieure à 40 mg, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg d'oxycodone peuvent causer une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets déresseurs des opioïdes sur la respiration.

pms-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé au début de la période post-opératoire (12 à 24 heures après la chirurgie) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que sa fonction gastro-intestinale ne soit normale.

pms-OXYCODONE CR n'est pas indiqué pour l'administration rectale.

On peut prendre les comprimés à libération contrôlée avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

**Enfants (< 18 ans):** Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'usage chez les enfants (voir [INDICATIONS](#)).

**Adultes (18 ans et plus) :** 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 pms-OXYCODONE CR.

### **Personne âgées (> 65 ans)**

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de troubles hépatiques, rénaux ou cardiaques, de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

### **Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement d'oxycodone**

La dose adulte initiale usuelle de pms-OXYCODONE CR pour les patients qui n'ont pas déjà reçu d'analgésiques opioïdes est de 10 mg ou 20 mg aux 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 présentement des opioïdes**

On peut faire passer les patients qui reçoivent d'autres préparations orales d'oxycodone à un traitement par pms-OXYCODONE CR en comprimés à la même posologie quotidienne totale d'oxycodone, divisée en deux doses égales de pms-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 pms-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 opioïdes :** 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**

Opiïdes	Pour convertir à une dose orale de morphine équivalente	Pour convertir à partir d'une dose orale de morphine, multiplier par	Dose équivalent à 90 mg de morphine
Morphine	1	1	90 mg/d
Codéine	0,15	6,67	600 mg/d
Hydromorphone	5	0,2	18 mg/d
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg/d
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg/d
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	La dose équivalente à la morphine n'a pu être calculée avec fiabilité		

\*\*\* La dose maximale quotidienne recommandée pour le tramadol est 300 mg - 400 mg, selon la formulation.

- a. Busse J. Les lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, édition 2017. Hamilton (ON) : Université McMaster; 2017

Les patients qui reçoivent 1 à 5 comprimés ou capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opioïde et d'un non-opioïde renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine devraient commencer par une dose de 10 mg ou de 20 mg de pms-OXYCODONE CR toutes les 12 heures. Pour ceux qui reçoivent 6 à 9 comprimés ou capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opioïde et d'un non-opioïde renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, il faut utiliser une dose initiale de 20 à 30 mg toutes les 12 heures; pour ceux qui reçoivent 10 à 12 comprimés ou capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opioïde et d'un non-opioïde renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, on suggère une dose initiale de 30 à 40 mg toutes les 12 heures. Pour ceux qui reçoivent > 12 comprimés ou capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opioïde et d'un non-opioïde renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, le passage à l'autre opiacé doit être basé sur la dose quotidienne totale d'opioïde.

#### **Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique**

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. pms-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 analgésiques opioïdes. **Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus petite dose possible d'oxycodone à libération contrôlée (pms-OXYCODONE CR), ce qui permettra l'atteinte de l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

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

**L'apparition répétée de percées de douleur à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement qu'il faut augmenter la posologie plutôt que la fréquence des doses d'oxycodone à libération contrôlée (pms-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 pms-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 éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements.

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 pms-OXYCODONE CR selon un horaire fixe peuvent nécessiter des analgésiques à libération immédiate comme un médicament de « sauvetage » pour la douleur. Le choix des médicaments de secours devrait être basé sur les conditions individuelles du patient. pms-OXYCODONE CR est une formulation à libération contrôlée et n'est donc pas destiné à être utilisé comme médicament de secours.

### 4.3 Administration

Le pms-OXYCODONE CR peut être pris avec ou sans aliments, 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 prise en charge d'un surdosage médicamenteux présumé, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

### Symptômes

Un surdosage grave à l'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, le myosis, l'hypotonie, une froideur ou une moiteur de l'épiderme et, parfois une bradycardie et une hypotension. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

### Traitement

On 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 des opioïdes, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle à l'oxycodone. On devrait donc administrer une dose appropriée de l'antagoniste, de préférence par voie intraveineuse. La dose initiale habituelle de naloxone administrée par voie intraveineuse chez l'adulte 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 formulation à libération prolongée, peut excéder celle de l'antagoniste, le patient doit rester sous surveillance constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

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

Chez les personnes physiquement dépendantes des opioïdes, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des narcotiques déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome sera fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter l'emploi d'antagonistes des narcotiques chez ces sujets, dans la mesure du possible. Si l'utilisation d'un antagoniste des narcotiques est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, l'administration doit se faire avec une extrême prudence, par

ajustements posologiques, en commençant par une dose représentant 10 à 20 % de la dose initiale habituelle.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération contrôlée / 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg	<p>Dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, maltodextrine, polydextrose, stéarate de magnésium, talc, triglycérides à chaînes moyennes ainsi que les ingrédients suivants :</p> <p><b>5 mg:</b> FD&amp;C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune.</p> <p><b>15 mg:</b> FD&amp;C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, AD&amp;C jaune n°6 FCF sur substrat d'aluminium, AD&amp;C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium.</p> <p><b>20 mg:</b> oxyde de fer rouge.</p> <p><b>30 mg:</b> oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge.</p> <p><b>40 mg:</b> FD&amp;C jaune n°6 sur substrat d'aluminium, D&amp;C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium.</p> <p><b>60 mg:</b> FD&amp;C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&amp;C jaune n° 5, AD&amp;C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, AD&amp;C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium.</p> <p><b>80 mg:</b> FD&amp;C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune.</p>

Les comprimés **pms-OXYCODONE CR** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée)

**5 mg:** Chaque comprimé bleu pâle, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "5" de l'autre, contient 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient également : FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hypromellose,

maltodextrine, oxyde de fer jaune, polydextrose, talc, triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 100 comprimés.

**10 mg:** Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "10" de l'autre, contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient également : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polydextrose, talc, triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 100 et 500 comprimés.

**15 mg:** Chaque comprimé gris, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "15" de l'autre, contient 15 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient également : FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polydextrose, talc, triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 50 comprimés.

**20 mg:** Chaque comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "20" de l'autre, contient 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient également : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, oxyde de fer rouge, polydextrose, talc, triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 100 et 500 comprimés.

**30 mg:** Chaque comprimé brun, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "30" de l'autre, contient 30 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient également : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, talc, triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 50 comprimés.

**40 mg:** Chaque comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "40" de l'autre, contient 40 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient également : FD&C jaune n°6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polydextrose, talc, triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 100 et 500 comprimés.

**60 mg:** Chaque comprimé rouge, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "60" de l'autre, contient 60 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient également : FD&C bleu n°1 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 5, FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hypromellose, maltodextrine, polydextrose, talc triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 50 comprimés.

**80 mg:** Chaque comprimé vert, rond, biconvexe, pelliculé, portant la lettre "P" d'un côté et "80" de l'autre, contient 80 mg de chlorhydrate d'oxycodone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium. L'enrobage contient

également : FD&C bleu n°2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, oxyde de fer jaune, polydextrose, talc triglycérides à chaînes moyennes. Disponible en bouteille de 100 et 500 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions graves au début de la Partie I : Renseignements sur les professionnels de la santé

### Généralités

**pms-OXYCODONE CR doit être avalé entier et ne doit pas être mâchés, dissous ou écrasés. La prise de comprimés pms-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 pms-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 aussi [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 pms-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. pms-OXYCODONE CR doit être stocké en toute sécurité pour éviter le vol ou l'utilisation abusive. On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool durant un traitement par pms-OXYCODONE CR, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux y compris la mort.

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, pms-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, pms-OXYCODONE CR doit être prescrit et manipulé avec précaution. Ce risque est augmenté si le pms-OXYCODONE CR est pris avec de l'alcool ou d'autres antidépresseurs du SNC.

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

Les opioïdes comme pms-OXYCODONE CR doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool et de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

pms-OXYCODONE CR est destiné à un usage oral seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés ou 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. On peut s'attendre à ce que l'abus de formes posologiques orales entraîne des événements indésirables graves, y compris la mort.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

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 tension artérielle 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 pms-OXYCODONE CR; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique. pms-OXYCODONE CR doit donc être prescrit et manipulé avec le degré de prudence approprié à l'utilisation d'une drogue avec le potentiel d'abus.

La dépendance physique et la tolérance reflètent la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde et sont distincts de l'abus et de la toxicomanie. Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en elles-mêmes un signe de trouble de la toxicomanie ou 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 éternuements, 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 inexpliquée, la faiblesse et les bâillements (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou baisse de la posologie](#))

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

pms-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 dépendance aux drogues ou à l'alcool peuvent être plus susceptibles de devenir dépendants de pms-OXYCODONE CR, à moins qu'ils ne soient utilisés sous une extrême prudence et une conscience est justifiée 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 dépressur 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 pms-OXYCODONE CR, l'augmentation des concentrations d'alcool dans le milieu de dissolution (de 0 à 40 % volume pour volume) a entraîné une légère diminution du taux de libération de l'oxycodone à partir de comprimés intacts. Des essais supplémentaires de dissolution *in vitro* dans l'éthanol (40 % volume pour volume), menés avec des fragments de comprimés de pms-OXYCODONE CR de façon à produire différentes grosseurs de grain, ont établi qu'aucune libération massive ne se produit avec les grosseurs de grain 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 dépressur du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Insuffisance surrénalienne**

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, 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.



pms-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 des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et des troubles du sommeil, des cris aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et l'absence de gain de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, du moment et de la quantité de la dernière utilisation par la mère, et de la vitesse d'élimination du médicament par le nouveau-né.

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

#### **Troubles Neurologiques**

##### ***Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool)***

On doit administrer pms-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, 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 pms-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 pms-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](#)).

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

Si un traitement concomitant par 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 de l'oxycodone sur la respiration et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une hausse préexistante de la pression intracrânienne due à un traumatisme. De plus, l'oxycodone peut entraîner une confusion mentale, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique de l'état du patient dans le cas de traumatisme crânien. Chez ces patients, l'oxycodone ne doit pas être utilisée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Considérations périopératoires**

pms-OXYCODONE CR n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour le traitement de la douleur post-opératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par pms-OXYCODONE CR au moins dans les 24 heures précédant l'intervention et ne doivent pas recevoir pms-OXYCODONE CR pendant la période suivant immédiatement l'intervention.

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 pms-OXYCODONE CR doit être poursuivi après le rétablissement du patient, il faut lui administrer une nouvelle posologie qui répond à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. 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 assurée par des dispensateurs de soins médicaux dont la formation et l'expérience sont appropriées (par exemple, par un anesthésiste).

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.

pms-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 ne 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***

On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, pourrait entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. La rétention de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes peut aggraver les effets sédatifs des opioïdes.

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation de pms-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 pms-OXYCODONE CR et à la suite d'augmentations de la dose.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel de respecter la posologie et l'ajustement posologique recommandés pour pms-OXYCODONE CR (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La surestimation de la dose de pms-OXYCODONE CR lors du passage à ce traitement chez les patients prenant un autre produit opioïde peut entraîner une surdose mortelle avec 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 pms-OXYCODONE CR et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de pms-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 pms-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 au patient au moment où on lui remet les comprimés pms-OXYCODONE CR.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent pms-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 que pms-OXYCODONE CR contient de l'oxycodone, un médicament analgésique opioïde.
3. On doit aviser les patients que pms-OXYCODONE CR ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de pms-OXYCODONE CR sans avoir consulté un médecin.
4. pms-OXYCODONE CR doit être avalé entier (il ne faut pas le couper, le briser, le mâcher, le dissoudre ou l'écraser), 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 survenus au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser le médicament de façon optimale.
6. Les patients ne doivent pas combiner pms-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 pms-OXYCODONE CR.
8. On doit avertir les patients que, s'ils sont traités par pms-OXYCODONE CR et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de pms-OXYCODONE CR plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
9. On doit avertir les patients des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise de pms-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 que pms-OXYCODONE CR peut causer de la somnolence, des étourdissements ou le vertige 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'utilisation d'une machine). On doit conseiller aux patients qui commencent à prendre pms-OXYCODONE CR ou à ceux dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine, à moins de tolérer les effets de pms-OXYCODONE CR.

11. On doit aviser les patients que pms-OXYCODONE CR est une drogue pouvant être utilisée par les toxicomanes. Il faut protéger le médicament contre le vol ou l'utilisation abusive.
12. On doit aviser les patients que pms-OXYCODONE CR ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
13. On doit aviser les patients que les comprimés pms-OXYCODONE CR à 60 et à 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 pms-OXYCODONE CR. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre pms-OXYCODONE CR.

## 7.1 Populations particulières

### Groupes vulnérables

On doit administrer l'oxycodone avec prudence aux patients qui présentent des antécédents d'abus de drogue ou d'alcool, et à des doses réduites aux patients fragilisés, aux patients dont la fonction pulmonaire est gravement réduite, aux patients atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxoedème, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

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 pms-OXYCODONE CR est contre-indiquée chez les patientes enceintes (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation prolongée des opioïdes chez la mère pendant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes peut mettre la vie en danger (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes](#)).

#### 7.1.2 Allaitement

pms-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 contrecarre l'effet des opioïdes, devrait être facilement accessible si pms-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, pms-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé immédiatement avant ou durant le travail ni chez les femmes qui allaitent.

### **7.1.3 Enfants**

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

### **7.1.4 Personne âgées**

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de troubles hépatiques, rénaux ou cardiaques, de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux dans cette population (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le chlorhydrate d'oxycodone sont l'asthénie, la constipation, les étourdissements, les maux de tête, les nausées, le prurit, la sécheresse de la bouche, la somnolence, la transpiration et les vomissements.

### **Sédation**

La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, spécialement chez les sujets prenant des opioïdes pour la première fois. 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 en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la posologie de l'opioïde et envisager les autres causes possibles. Par exemple : administration concomitante d'un autre agent déprimant le SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases cérébrales, hypercalcémie ou insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et un manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les sujets âgés ou débilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

### **Nausées et vomissements**

Les nausées sont un effet secondaire habituel au début d'un traitement par analgésiques opioïdes et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone déclenchement des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par analgésiques opioïdes. Quand on instaure un traitement par opioïde en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque 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 au traitement chronique avec des agents de motilité digestive.

### **Constipation**

Pratiquement tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière deviennent constipés. Dans certains cas, spécialement chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement prolongé par opioïdes. 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 observés dans les essais cliniques**

Les effets indésirables suivants sont observés avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés lors des essais cliniques menés sur les comprimés chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée. 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 : myose, 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 fréquents : amnésie, convulsions, dysgueusie, hypertonie, hypoesthésie, migraine, contractions musculaires involontaires, paresthésie, troubles de la parole, syncope.

*Fréquence inconnue* : syndrome d'apnée obstructive 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

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquente : dysfonction érectile

Fréquence inconnue : aménorrhée

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Courante : 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 observés 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'oedème 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 Encadre 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 pms-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 entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. pms-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.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### ***Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool)***

L'oxycodone devrait être utilisée avec prudence et commencée à une posologie réduite (1/3 à 1/2 de la posologie habituelle) chez les patients qui prennent d'autres dépresseurs du 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 bêta-bloquants, car ils peuvent renforcer l'effet dépresseur de pms-OXYCODONE CR sur le SNC (par

exemple, la dépression respiratoire). Les patients qui utilisent pms-OXYCODONE CR ne doivent pas consommer d'alcool, car cela pourrait augmenter le risque de subir 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 métabolisé en partie par le cytochrome CYP 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 du chlorhydrate d'oxycodone, les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4, comme les antibiotiques de la famille des macrolides (par exemple, l'érythromycine, la clarithromycine), les antifongiques azolés (par exemple, le kétoconazole), les inhibiteurs de la protéase (par exemple, le ritonavir) et le jus de pamplemousse, peuvent entraîner une diminution de la clairance de l'oxycodone, ce qui provoquerait une augmentation des concentrations plasmatiques d'oxycodone. Une étude publiée a montré que l'administration concomitante d'un antifongique, le voriconazole, a augmenté l'ASC de l'oxycodone de 3,6 fois et sa C<sub>max</sub> 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 pms-OXYCODONE CR est nécessaire, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement par des inhibiteurs du CYP450 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 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, ce 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<sub>max</sub> de 63 %. Si l'administration concomitante d'un tel inducteur et de pms-OXYCODONE CR est nécessaire, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement chez des patients qui prennent ou qui viennent de prendre des inhibiteurs du CYP3A4. On doit évaluer ces patients à intervalles fréquents et envisager des ajustements posologiques jusqu'à obtention d'effets médicamenteux stables.

#### ***Inhibiteurs du CYP2D6***

L'oxycodone est partiellement métabolisé 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 opiacés 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 opioïde agoniste pur comme l'oxycodone. Dans cette situation, les analgésiques agonistes / antagonistes opioïdes 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. pms-OXYCODONE CR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO 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 de coagulants 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 ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (*voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques](#)*).

### **9.4 Interactions médicament – aliment**

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

### **9.5 Interactions médicament-herbe médicinale**

L'administration de pms-OXYCODONE CR avec de la nourriture entraîne une augmentation pouvant aller jusqu'à une fois et demie la concentration plasmatique maximale d'oxycodone, mais cela n'a aucun effet significatif sur le degré d'absorption de l'oxycodone.

### **9.6 Effets du médicament sur les résultats des essais de laboratoire**

Les effets du médicament sur les essais de laboratoire n'ont pas été établis.

## 9.7 Interactions avec le mode de vie

L'utilisation concomitante d'alcool doit être évitée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes, Généralités](#)).

## 10 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 CO<sub>2</sub>, les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les sautes d'humeur, y compris l'euphorie et la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales et des altérations des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

### 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 les douleurs même les plus intenses. Au point de vue clinique toutefois, des limites posologiques sont imposées à cause des effets 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  $\mu$  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 d'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, la transpiration ou l'hypotension orthostatique.

### **Système nerveux central**

L'oxycodone entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du CO<sub>2</sub> 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 pathognomonique (par exemple, des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie à l'apparition d'une surdose à l'oxycodone.

### **Système endocrinien**

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamohypophysogonadique. 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.

### **Voie gastro-intestinale 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 colon 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, 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 constant 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, 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 opioïdes agonistes 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 d'une tolérance à l'égard des analgésiques.

### **Rapport entre la concentration et les effets indésirables**

Il existe un rapport significatif entre l'augmentation des concentrations plasmatiques d'oxycodone et l'augmentation de la fréquence des effets indésirables liés à la dose des opioïdes, comme les nausées, les vomissements, les effets sur le SNC et la dépression respiratoire. Chez les patients qui tolèrent les opioïdes, la situation peut être modifiée par le développement d'une tolérance à l'égard des effets secondaires liés aux opioïdes.

La dose de pms-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 pms-OXYCODONE CR (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) est principalement due à la molécule mère, l'oxycodone. Le chlorhydrate d'oxycodone 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 pms-OXYCODONE CR détériore le mécanisme de libération contrôlé et pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone.

Des études pharmacocinétiques sur les comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate d'oxycodone chez des volontaires normaux démontrent que l'ASC et le  $C_{max}$  augmentent de manière proportionnelle à la dose et que les six concentrations des comprimés sont bioéquivalentes. Dans les études à dose unique, le comprimé à libération contrôlée de chlorhydrate d'oxycodone 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 (2,4x) jusqu'à la concentration maximale ( $t_{max}$  environ 2,8 heures), avec un modèle d'absorption biphasique, avec deux demi-temps d'absorption apparente 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 à libération contrôlée de chlorhydrate d'oxycodone q12h, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) d'oxycodone étaient équivalentes à celles obtenues avec l'administration q6h de préparations orales à libération immédiate et ont été obtenues environ 3 heures après l'administration de comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate d'oxycodone. L'état d'équilibre a été atteint dans les 24-36 heures du début du dosage. L'absorption de l'oxycodone à partir des comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate d'oxycodone n'est pas significativement influencée lorsqu'elle est administrée en présence d'aliments.

**Absorption :** Environ 60 à 87 % d'une dose d'oxycodone par voie orale atteint le compartiment central, comparativement à une dose par voie parentérale. La biodisponibilité orale élevée est attribuable à un faible métabolisme précédant l'entrée du médicament dans la circulation générale ou à un faible métabolisme de premier passage hépatique.



**Effets de la nourriture** : Dans des études contrôlées menées chez des volontaires en bonne santé, l'administration des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée 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 transformés 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, sont les principales voies métaboliques 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](#)).

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 insignifiante sur le plan clinique. D'autres métabolites ( $\alpha$ - et  $\beta$ -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.

**Élimination** : L'oxycodone et ses métabolites sont principalement 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 spéciales et états pathologiques**

**Enfants (< 18 ans)** : Les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée n'ont pas été étudiés chez les enfants; leur utilisation n'est pas indiquée 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 des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée.

**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 pms-OXYCODONE CR peut entraîner une surdose ou la mort (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#))

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés de pms-OXYCODONE CR entre 15 °C et 30 °C.

**pms-OXYCODONE CR ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères.** L'élimination par l'intermédiaire d'un programme de reprendre en pharmacie est recommandée.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

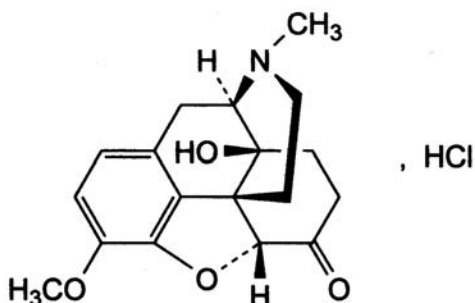
pms-OXYCODONE CR doit être conservé dans un endroit sûr, comme sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après l'utilisation. pms-OXYCODONE CR ne doit pas être utilisé devant les enfants, car ils peuvent copier ces actions.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Nom propre:	Chlorhydrate d'oxycodone
Nom chimique:	Chlorhydrate 4,5 $\alpha$ -époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one
Formule moléculaire:	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> •HCl
Poids moléculaire:	351,9 g/mol
Formule développée:	



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

Description :	Le chlorhydrate d'oxycodone est une poudre cristalline inodore, blanche à blanc cassé.
Solubilité :	Il est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool
Point de fusion :	Son point de fusion est compris entre 256 °C et 275 °C.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.2 Méthodes et données démographiques

Les études menées sur des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée (LC) et sur des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération immédiate (LI) chez des volontaires en bonne santé et chez des patients établissent l'existence d'un rapport constant entre la posologie de l'oxycodone et les concentrations plasmatiques d'oxycodone, ainsi qu'entre la concentration et les effets pharmacodynamiques. Dans un dosage analgésique à dose unique, l'effet maximal de l'oxycodone à LC (20 mg et 30 mg) était plus marqué que celui observé avec 10 mg d'oxycodone à LC et était équivalent à celui de deux comprimés d'oxycodone (5 mg) plus acétaminophène (325 mg) ou de 15 mg d'oxycodone à libération immédiate, mais avec une durée d'action plus longue. Chez les patients atteints de douleurs liées à l'ostéoarthrose, l'oxycodone à LC administrée toutes les 12 heures a été plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur et améliorer la qualité de vie, l'humeur et le sommeil.

Chez les patients atteints de douleur cancéreuse, l'oxycodone à LC administrée toutes les 12 heures a produit une analgésie équivalente à celle de l'oxycodone à LI administrée quatre fois par jour. Chez les patients souffrant de lombalgie, l'oxycodone à LC administrée toutes les 12 heures était aussi efficace que l'oxycodone à LI administrée quatre fois par jour. Chez les patients atteints de douleurs neuropathiques, les études menées sur l'oxycodone à LC ont permis d'établir une analgésie importante sur le plan clinique, accompagnée d'avantages significatifs en matière de fonctionnement, de qualité de vie et de sommeil, par rapport au placebo.

### 14.3 Études comparatives de biodisponibilité

#### Comprimés pms-OXYCODONE CR de 10 mg (à jeun)

Le but de cette étude était d'évaluer et de comparer la bioéquivalence relative de deux formulations de comprimés à libération contrôlée d'oxycodone à 10 mg, pms-OXYCODONE CR (Pharmascience inc.) contre le produit de référence OXYCONTIN<sup>MD</sup> (Purdue Pharma inc.) après une dose orale unique administrée dans des conditions de jeûne. L'étude était unicentrique, aléatoire, à dose unique, à l'insu et croisée. Les données récoltées auprès de seize (16) hommes en santé ayant complétés l'étude ont été utilisées pour les analyses pharmacocinétiques et statistiques.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE**

<b>Oxycodone</b> (1 x 10 mg comprimé à libération contrôlée, à jeun) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	109,972 111,632 (22,1)	103,842 105,962 (25,5)	105,87	97,70 – 114,73
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	113,843 115,627 (22,4)	109,186 111,223 (24,3)	104,26	96,96 – 112,12
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10,678 10,826 (22,4)	9,117 9,343 (33,6)	117,12	109,37 – 125,42
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,00 (2,50-5,50)	3,00 (1,12-8,00)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	4,42 (11,0)	6,17 (18,8)		

\*Comprimés à libération contrôlée pms-OXYCODONE CR à 10 mg, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

†Comprimés OXYCONTIN<sup>MD</sup> 1 de 10 mg à libération contrôlée, Purdue Pharma inc., Canada. Acheté au Canada

§Expression de la médiane (étendue) seulement

€Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

### Comprimés pms-OXYCODONE CR de 10 mg (avec aliment)

Le but de cette étude était d'évaluer et de comparer la bioéquivalence relative de deux formulations de comprimés à libération contrôlée d'oxycodone à 10 mg, pms-OXYCODONE CR (Pharmascience inc.) contre le produit de référence OXYCONTIN<sup>MD</sup> (Purdue Pharma inc.) après une dose orale unique administrée, nourriture permise. L'étude était unicentrique, aléatoire, à dose unique, à l'insu et croisée. Les données récoltées auprès de seize (16) hommes en santé ayant complétés l'étude ont été utilisées pour les analyses pharmacocinétiques et statistiques.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE**

<b>Oxycodone</b> (1 x 10 mg comprimé à libération contrôlée, nourri) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence<sup>†</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90%</b>
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	129,243 132,661 (23,1)	125,282 128,001 (21,0)	103,16	99,01 – 107,49
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	132,379 135,689 (22,5)	129,847 132,470 (20,3)	101,95	97,70 – 106,38
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14,382 14,671 (19,9)	11,559 11,834 (22,4)	124,43	114,29 – 135,46
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,78 (3,00 – 8,00)	4,50 (3,00 – 7,00)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	4,40 (14,1)	5,64 (14,0)		

\* Comprimés à libération contrôlée pms-OXYCODONE CR à 10 mg, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

<sup>†</sup> Comprimés à libération contrôlée OXYCONTIN<sup>MD</sup> 10 mg, Purdue Pharma inc., Canada. Acheté au Canada

<sup>§</sup> Expression de la médiane (étendue) seulement

<sup>€</sup> Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

### Comprimés pms-OXYCODONE CR de 20 mg (état d'équilibre)

Le but de cette étude était d'évaluer et de comparer la bioéquivalence relative de deux formulations de comprimés à libération contrôlée d'oxycodone, pms-OXYCODONE CR (Pharmascience inc.) contre le produit de référence OXYCONTIN<sup>MD</sup> (Purdue Pharma inc.) à l'état d'équilibre après des doses orales multiples (Dose multiple : 1x20 mg q 12h pour 9 doses consécutives) administrées dans un état de jeûne. L'étude clinique était unicentrique, aléatoire, à dose multiple, à l'insu et croisée (2 périodes et 2 séquences). Les données récoltées auprès de dix-huit (18) hommes en santé ayant complétés l'étude ont été utilisées pour les analyses pharmacocinétiques et statistiques.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE**

<b>Oxycodone</b> (Dose multiple: 1x20 mg q 12h pour 9 doses consécutives) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90%</b>
ASC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	228,057 232,825 (20,8)	231,003 234,336 (17,1)	98,72	95,59 - 101,96
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26,840 27,423 (20,8)	29,212 29,607 (16,6)	91,88	88,26 - 95,65
C <sub>min</sub> (ng/mL)	10,032 10,379 (26,2)	9,485 9,697 (21,8)	105,76	96,17 - 116,32
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,75 (1,00 – 5,50)	2,00 (0,67 – 3,00)		
FL <sup>¶</sup> (%)	88,14 (21,5)	102,42 (10,6)		

\* Comprimés à libération contrôlée pms-OXYCODONE CR à 20 mg, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

† Comprimés à libération contrôlée OXYCONTIN<sup>MD</sup> 1 de 20 mg, Purdue Pharma inc., Canada. Acheté au Canada

§ Expression de la médiane (étendue) seulement

¶ Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

### Comprimés pms-OXYCODONE CR de 40 mg (à jeun)

Le but de cette étude était d'évaluer et de comparer la bioéquivalence relative de deux formulations de comprimés à libération contrôlée d'oxycodone, pms-OXYCODONE CR (Pharmascience inc.) contre le produit de référence OXYCONTIN<sup>MD</sup> (Purdue Pharma inc.) après une dose orale unique administrée dans un état de jeûne. L'étude était unicentrique, aléatoire, à dose unique, à l'insu et croisée. Les données récoltées auprès de douze (12) hommes en santé ayant complétés l'étude ont été utilisées pour les analyses pharmacocinétiques et statistiques.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE**

<b>Oxycodone</b> (1 x 40 mg comprimé à libération contrôlée, à jeun) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle de confiance à 90%</b>
ASC <sub>T</sub> ‡ (ng·h/mL)	412,194 419,488 (18,8)	434,777 441,837 (18,8)	94,81	89,34 – 100,60
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	418,144 425,272 (18,5)	439,951 447,256 (18,9)	95,04	89,74 – 100,67
C <sub>max</sub> (ng/mL)	29,988 30,386 (16,8)	35,529 35,818 (13,3)	84,40	78,49 – 90,76
T <sub>max</sub> § (h)	5,50 (3,50 – 6,00)	4,25 (2,00 – 6,00)		
T <sub>½</sub> € (h)	4,69 (12,6)	4,69 (13,3)		

\*Comprimés à libération contrôlée pms-OXYCODONE CR à 40 mg, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

†Comprimés à libération contrôlée OXYCONTIN<sup>MD</sup> 1 de 40 mg, Purdue Pharma inc., Canada. Acheté au Canada

§Expression de la médiane (étendue) seulement

€Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement



### Comprimés pms-OXYCODONE CR de 40 mg (avec aliment)

Le but de cette étude était d'évaluer et de comparer la bioéquivalence relative de deux formulations de comprimés d'oxycodone à libération contrôlée, pms-OXYCODONE CR (Pharmascience inc.) contre le produit de référence OXYCONTIN<sup>MD</sup> (Purdue Pharma inc.) après une dose orale unique administrée, nourriture permise. L'étude était unicentrique, aléatoire, à dose unique, à l'insu et croisée. Les données récoltées auprès de dix-sept (17) hommes en santé ayant complétés l'étude ont été utilisées pour les analyses pharmacocinétiques et statistiques.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE**

<b>Oxycodone</b> (1 x 40 mg comprimé à libération contrôlée, nourri) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques %<sup>#</sup></b>	<b>Intervalle de confiance à 90%<sup>#</sup></b>
ASC <sub>T</sub> <sup>‡</sup> (ng·h/mL)	499,465 507,911 (18,9)	522,340 532,132 (20,7)	95,62	92,02 – 99,36
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	503,362 512,030 (19,1)	529,047 539,502 (21,2)	95,15	91,52 – 98,91
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45,098 46,122 (23,8)	47,534 47,956 (16,5)	94,87	89,54 – 100,53
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5,00 (3,00 – 12,00)	4,00 (2,00 – 6,00)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	4,30 (12,3)	4,93 (18,6)		

\* Comprimés à libération contrôlée pms-OXYCODONE CR à 40 mg, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

† Comprimés à libération contrôlée OXYCONTIN<sup>MD</sup> 1 de 40 mg, Purdue Pharma inc, Canada. Acheté au Canada

§ Expression de la médiane (étendue) seulement

€ Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

# Rapport % et intervalle de confiance à 90% sont basés sur l'estimation de la moyenne des moindres carrés

### Comprimés pms-OXYCODONE CR de 40 mg (état d'équilibre)

Le but de cette étude était d'évaluer et de comparer la bioéquivalence relative de deux formulations de comprimés d'oxycodone à libération contrôlée, pms-OXYCODONE CR (Pharmascience inc.) contre le produit de référence OXYCONTIN<sup>MD</sup> (Purdue Pharma inc.) à l'état d'équilibre après des doses orales multiples administrées dans un état de jeûne. L'étude est unicentrique, aléatoire, à dose multiple (Dose multiple : 1x40 mg q 12h pour 9 doses consécutives), à l'insu et croisée (2 périodes et 2 séquences) était planifiée pour 20 sujets masculins en santé. Les données récoltées auprès de dix-neuf (19) hommes en santé ayant complété l'étude ont été utilisées pour les analyses pharmacocinétiques et statistiques.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES COMPARATIVES DE BIOÉQUIVALENCE**

<b>Oxycodone</b> (Dose multiple: 1x40 mg q 12h pour 9 doses consécutives) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
<b>Paramètre</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence<sup>†</sup></b>	<b>Rapport<sup>#</sup> des moyennes géométriques %</b>	<b>Intervalle<sup>#</sup> de confiance à 90%</b>
ASC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	469,802 488,422 (24,6)	481,497 490,793 (18,5)	97,57	92,56-102,85
C <sub>max</sub> (ng/mL)	51,253 53,173 (24,3)	54,907 55,786 (16,3)	93,35	87,72-99,34
C <sub>min</sub> (ng/mL)	22,485 24,028 (33,1)	22,208 23,087 (26,4)	101,25	94,68-108,26
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,00 (1,50 – 5,00)	2,50 (1,00 – 5,00)		
FL <sup>¶</sup> (%)	72,89 (21,2)	81,38 (18,3)		

\* Comprimés à libération contrôlée pms-OXYCODONE CR à 40 mg, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

<sup>†</sup> Comprimés à libération contrôlée OXYCONTIN<sup>MD</sup> de 40 mg, Purdue Pharma inc., Canada. Acheté au Canada

<sup>§</sup> Expression de la médiane (étendue) seulement

<sup>¶</sup> Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

<sup>#</sup> Rapport % et intervalle de confiance à 90% sont basés sur l'estimation de la moyenne des moindres carrés

## 15 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Après administration sous-cutanée d'oxycodone à des souris, la DL<sub>50</sub> a été de 275 à 340 mg/kg. La dose létale la plus faible a été de 200 mg/kg après administration sous-cutanée à des souris. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues pour la morphine. Dans une étude préliminaire de 12 jours réalisée chez des lapins, aucun effet toxique lié au médicament n'a été détectable à la dose de 5 mg/kg. Des doses de 25, 75 et 150 mg/kg ont été associées à des effets pharmacotoxiques variables et passagers, typiques du traitement avec des doses élevées d'opioïdes chez les animaux (baisse d'activité, baisse ou disparition de la défécation, et convulsions).

### Carcinogénicité

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

### Mutagénicité

L'oxycodone ne s'est pas révélée mutagène dans les dosages d'Ames *Salmonella* et d'*E. Coli* avec et sans activation métabolique à des doses allant jusqu'à 5 000 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'humain (à une dose supérieure ou égale à 1 250 mcg/mL) après 24 mais non 48 heures d'exposition et dans le dosage du lymphome de la souris à des doses de 50 mcg/mL ou plus avec activation métabolique et à 400 mcg/mL ou plus sans activation métabolique. Les données de ces tests indiquent que le risque génotoxique pour l'humain peut être qualifié de faible.

### Tératogénicité

L'oxycodone n'a eu 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 [27] et 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 portantes, les résultats relatifs au fœtus pourraient être considérés comme une conséquence secondaire d'une grave toxicité maternelle.

Dans une étude portant sur le développement périnatal 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 par 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 a observé au cours de l'étude

aucun effet sur la génération F2 avec n'importe quelle dose.

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. Monographie du produit: OXYCONTIN<sup>MD</sup> (Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée), Purdue Pharma, numéro de contrôle : 148343, Date de révision : 8 novembre 2011.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

VEUILLEZ LIRE CETTE NOTICE POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### **N<sup>o</sup>pms-OXYCODONE CR**

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

Veillez lire attentivement la présente notice avant de commencer à prendre pms-OXYCODONE CR et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Consultez votre professionnel de la santé à propos de votre problème de santé et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de pms-OXYCODONE CR

Un important Programme de gestion des risques pour pms-OXYCODONE CR a été mis en place afin de réduire au minimum les risques et les problèmes potentiels associés à l'abus, à la dépendance et au détournement du médicament. Pour de plus amples renseignements, veuillez visiter le site Web à l'adresse [www.SOAR-ESSOR.ca](http://www.SOAR-ESSOR.ca) ou appeler sans frais au 1-800-550-6060.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- **Même si vous prenez pms-OXYCODONE CR comme on vous l'a prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Pour comprendre quel est votre risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes, vous devriez consulter votre prescripteur (par exemple, votre médecin).**
- **Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lors de la prise de pms-OXYCODONE CR, en particulier si le médicament n'est pas pris selon les directives.**
- **Ne donnez jamais vos comprimés de pms-OXYCODONE CR à une autre personne. Cela pourrait lui être fatal. Une seule dose peut causer une surdose mortelle chez une personne à qui pms-OXYCODONE CR n'a pas été prescrit. Ceci est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris pms-OXYCODONE CR au cours de votre grossesse, pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger après la naissance. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé s'il 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.
- **Prendre pms-OXYCODONE CR avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs 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.**

### **À quoi sert pms-OXYCODONE CR?**

pms-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.

N'utilisez PAS pms-OXYCODONE CR pour traiter une douleur que vous ne ressentez que de temps en temps (utilisation « au besoin »).

### **Comment agit pms-OXYCODONE CR?**

pms-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.

pms-OXYCODONE CR contient de l'oxycodone, un médicament contre la douleur appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur certaines cellules nerveuses de la moelle épinière et du cerveau.

### **Quels sont les ingrédients contenus dans pms-OXYCODONE CR?**

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'oxycodone

Ingrédients non médicamenteux : Dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, maltodextrine, polydextrose, stéarate de magnésium, talc, triglycérides à chaînes moyennes ainsi que les ingrédients suivants :

**5 mg:** FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune.

**15 mg:** FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n°6 FCF sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium.

**20 mg:** oxyde de fer rouge.

**30 mg:** oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge.

**40 mg:** FD&C jaune n°6 sur substrat d'aluminium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium.

**60 mg:** FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 5, FD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, FD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium.

**80 mg:** FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune.

### **pms-OXYCODONE CR est présenté sous les formes posologiques suivantes :**

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

### **Ne pas utiliser pms-OXYCODONE CR si :**

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate d'oxycodone, aux autres opioïdes ou à l'un des autres ingrédients de pms-OXYCODONE CR;
- votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle d'un autre analgésique, y compris ceux qui sont disponibles sans ordonnance;
- vous êtes atteints d'asthme grave, de troubles respiratoires ou de problèmes pulmonaires;
- vous présentez une affection caractérisée par un dysfonctionnement de l'intestin grêle (iléus paralytique) où vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien

- vous risquez de faire des convulsions;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou 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 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 pms-OXYCODONE CR afin d'aider à prévenir les effets secondaires et d'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 importantes :**

#### **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 pms-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. pms-OXYCODONE CR peut alors causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels au fœtus ou au nourrisson allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez pms-OXYCODONE CR, il est important que vous n'arrêtiez pas de prendre vos médicaments tout d'un coup. Si vous le faites, cela peut provoquer une fausse couche ou de mettre au monde un bébé mort-né.

Votre médecin vous surveillera et vous guidera sur la façon d'arrêter lentement de prendre pms-OXYCODONE CR. Cela peut aider à éviter de graves dommages 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 pms-OXYCODONE CR. pms-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 pms-OXYCODONE CR.

### **Syndrome sérotoninergique**

pms-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 pms-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.

**Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines et minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine parallèle.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec pms-OXYCODONE CR :**



- l'alcool, y compris les médicaments d'ordonnance ou en vente libre qui contiennent de l'alcool. Vous **ne** devez **pas** consommer d'alcool lorsque vous prenez pms-OXYCODONE CR, car cela peut causer :
  - de la somnolence,
  - une respiration anormalement lente ou faible
  - des effets secondaires graves
  - ou une surdose mortelle;
- d'autres sédatifs qui peuvent augmenter la somnolence causée par pms-OXYCODONE CR;
- d'autres analgésiques opioïdes (pour soulager la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant la chirurgie);
- les médicaments pour vous aider à trouver le sommeil ou pour réduire l'anxiété;
- les antidépresseurs (pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). Ne prenez pas pms-OXYCODONE CR si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant la prise d'un IMAO;
- 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, antifongiques azolés et les antibiotiques macrolides;
- le jus de pamplemousse;
- le millepertuis.

#### **Comment prendre pms-OXYCODONE CR :**

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

**Avez les comprimés entiers. Les comprimés ne devraient pas être brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut mener à la libération et à l'absorption d'une dose excessive d'oxycodone sur une courte période, ce qui peut causer la mort.**

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

**pms-OXYCODONE CR peut être pris avec ou sans nourriture.**

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

#### **Dose initiale habituelle chez l'adulte :**

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 pms-OXYCODONE CR. Assurez-vous d'utiliser pms-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 pms-OXYCODONE CR, communiquez immédiatement avec votre médecin.

**Arrêt de votre médicament :**

Il ne faut pas interrompre soudainement la prise de pms-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 pms-OXYCODONE CR.

Vous éviterez ainsi des symptômes incommodes, 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 inexplicable
- 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 pms-OXYCODONE CR.

**Renouvellement des ordonnances de pms-OXYCODONE CR :**

Vous devez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés pms-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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-OXYCODONE CR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Les signes d'un surdosage peuvent comprendre :

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

**Dose oubliée:**

Il est important de n'oublier aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Vous devriez toujours essayer de reprendre votre schéma posologique habituel (par exemple, à 8 h le matin et à 20 h le soir). Si vous manquez plusieurs doses de suite, parlez à votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

**Quels sont les effets secondaires possibles de pms-OXYCODONE CR?**

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires de pms-OXYCODONE CR. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, 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 pms-OXYCODONE CR.

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptômes/effets</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale</b>
	<b>Cas graves seulement</b>	<b>Tous les cas</b>	
<b>RARES</b> <b>Surdose</b> : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous / faible tonus musculaire, peau froide et moite.			√
<b>Dépression respiratoire</b> : Respiration lente, faible ou superficielle.			√
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée; urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer.			√
<b>Occlusion intestinale (fécalome)</b> : douleur abdominale, constipation grave, nausée.			√
<b>Sevrage</b> : nausée, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, douleurs corporelles, perte d'appétit, transpiration.		√	
<b>Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier</b> : palpitations cardiaques.		√	
<b>Faible tension artérielle</b> : étourdissements, évanouissement, vertiges.	√		
<b>Syndrome sérotoninergique</b> : agitation ou impatience, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires involontaires, tremblements, diarrhée			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans la liste ci-dessus ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; où
- Téléphonant sans frais 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.*

## Comment conserver le médicament :

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée pms-OXYCODONE dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- Conservez entre 15 °C et 30 °C.
- **Conservez pms-OXYCODONE 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 pms-OXYCODONE par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

## Élimination :

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

## Pour de plus amples renseignements concernant pms-OXYCODONE CR :

- Parlez à 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) la page web du promoteur sur [www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com) ou en téléphonant au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision : 21 décembre 2021