

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OXYCODONE EG LP 15 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'oxycodone 15 mg

Equivalent à 13,5 mg d'oxycodone.

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé à libération prolongée contient 51 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé à libération prolongée rond, biconvexe, gris, d'un diamètre de 6,9 à 7,3 mm et d'une épaisseur de 3,2 à 3,9 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

OXYCODONE EG LP est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend de l'intensité de la douleur et de la susceptibilité individuelle du patient au traitement. Les recommandations posologiques générales sont les suivantes :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Titration et ajustement posologique

En général, la posologie initiale chez les patients naïfs d'opioïdes est de 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone administrés à 12 heures d'intervalle. Certains patients peuvent bénéficier d'une posologie initiale de 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone afin de minimiser l'incidence des effets indésirables.

Les patients recevant déjà un traitement par opioïdes peuvent débuter le traitement à des posologies plus élevées compte tenu de leur expérience préalable des traitements par opioïdes. Pour les posologies non réalisables/praticables avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles.

D'après des études cliniques contrôlées, 10 à 13 mg de chlorhydrate d'oxycodone correspondent approximativement à 20 mg de sulfate de morphine, chacun dans la formulation à libération prolongée.

En raison des différences individuelles de sensibilité aux divers opioïdes, il est recommandé de commencer le traitement des patients par OXYCODONE EG LP de façon conventionnelle après conversion à partir d'autres opioïdes, avec 50 à 75 % de la dose calculée d'oxycodone.

Certains patients prenant OXYCODONE EG LP suivant un protocole établi ont besoin d'analgésiques à libération rapide comme médicament de secours pour le traitement des accès douloureux paroxystiques. OXYCODONE EG LP n'est pas indiqué dans le traitement de douleurs aiguës et/ou des accès douloureux paroxystiques. La posologie du médicament de secours doit être équivalente à 1/6 de la posologie équianalgésique quotidienne d'OXYCODONE EG LP. L'utilisation d'un médicament de secours plus de deux fois par jour indique que la posologie d'OXYCODONE EG LP doit être augmentée. La posologie ne sera modifiée qu'une fois par jour/une fois tous les 2 jours jusqu'à ce l'on soit parvenu à une administration biquotidienne stable.

Après une augmentation posologique de 10 à 20 mg administrés toutes les 12 heures, les ajustements posologiques doivent être effectués par paliers d'environ un tiers de la posologie journalière. L'objectif est de déterminer une posologie spécifique au patient permettant de maintenir une analgésie adéquate en deux prises quotidiennes avec des effets indésirables supportables et en utilisant le moins possible le médicament de secours aussi longtemps que le traitement antalgique est nécessaire.

Bien qu'une administration symétrique (la même posologie administrée le matin et le soir) à heures régulières (toutes les 12 heures) soit appropriée chez la majorité des patients, certains patients peuvent tirer un meilleur bénéfice thérapeutique d'une administration asymétrique. En général, la plus faible posologie antalgique efficace doit être privilégiée. Pour le traitement de douleurs d'origine non maligne, une posologie journalière de 40 mg est généralement suffisante ; mais des posologies plus élevées peuvent s'avérer nécessaires. Les patients souffrant de douleurs cancéreuses peuvent avoir besoin de posologies comprises entre 80 et 120 mg, et même jusqu'à 400 mg dans certains cas. Si des posologies encore plus élevées sont nécessaires, la posologie doit être déterminée individuellement en évaluant le rapport entre l'efficacité et la tolérance et le risque d'effets indésirables.

Patients âgés

Une adaptation de la posologie n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés ne présentant pas de manifestation clinique d'altération de la fonction hépatique et/ou rénale.

Patients à risque

Les patients à risque, par exemple les patients ayant un faible poids corporel ou présentant un métabolisme lent des médicaments, doivent recevoir la moitié de la posologie initiale recommandée chez l'adulte s'ils sont naïfs aux opioïdes. Par conséquent, la posologie minimale recommandée, soit 10 mg, peut ne pas être appropriée comme posologie initiale.

La titration doit être réalisée conformément à la situation clinique individuelle.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

L'initiation du traitement doit suivre une approche conservatrice chez ces patients. La posologie initiale recommandée chez l'adulte doit être réduite de 50 % (par exemple une posologie journalière totale de 10 mg par voie orale chez les patients naïfs aux opioïdes), et chaque patient doit faire l'objet d'une titration permettant un contrôle analgésique adéquat conformément à sa

situation clinique.

Population pédiatrique

Enfants de moins 12 ans

L'oxycodone n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 12 ans. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'OXYCODONE EG LP n'ont pas été démontrées et son utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans n'est par conséquent pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

OXYCODONE EG LP doit être pris deux fois par jour selon un protocole établi et à une posologie déterminée.

Les comprimés pelliculés à libération prolongée peuvent être pris pendant ou en dehors des repas avec une quantité suffisante de liquide. OXYCODONE EG LP doit être avalé entier sans être mâché, divisé ou écrasé. Prendre des comprimés mâchés, divisés ou écrasés d'OXYCODONE EG LP peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une quantité potentiellement mortelle d'oxycodone.

OXYCODONE EG LP ne doit pas être pris avec des boissons alcoolisées.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d'instaurer un traitement par OXYCODONE EG LP, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan d'arrêt du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux directives de prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent s'entretenir régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son interruption et d'adapter les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement à l'oxycodone, il peut être conseillé de diminuer progressivement la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, il convient de réfléchir à la survenue possible d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4)

Durée du traitement

OXYCODONE EG LP ne doit pas être pris plus longtemps que nécessaire.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Dépression respiratoire sévère avec hypoxie et/ou élévation du taux de dioxyde de carbone dans le sang (hypercapnie) ;
- Bronchopneumopathie obstructive chronique sévère ;
- Cœur pulmonaire ;
- Asthme bronchique sévère ;

- Iléus paralytique ;
- Abdomen aigu, retard de la vidange gastrique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression cardiaque et respiratoire

La dépression respiratoire constitue le risque induit par les opioïdes le plus important et le plus susceptible de se produire chez les patients âgés ou affaiblis. L'effet dépresseur respiratoire de l'oxycodone peut conduire à une augmentation des concentrations de dioxyde de carbone dans le sang et donc dans le liquide céphalo-rachidien. Chez les patients prédisposés, les opioïdes peuvent entraîner une baisse importante de la pression artérielle.

Tolérance et dépendance

L'utilisation prolongée d'OXYCODONE EG LP peut développer une accoutumance au médicament se manifestant par la nécessité d'augmenter les posologies pour maintenir l'effet analgésique souhaité. Il existe une accoutumance croisée aux autres opioïdes. L'utilisation chronique d'OXYCODONE EG LP peut entraîner une dépendance physique. Des symptômes de sevrage peuvent survenir en cas d'interruption brutale du traitement.

Si le traitement par oxycodone n'est plus nécessaire, il est recommandé de réduire progressivement la posologie journalière afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Les symptômes de sevrage peuvent comprendre bâillements, mydriase, larmolement, rhinorrhée, tremblements, hyperhidrose, anxiété, agitation, convulsions et insomnie.

Une hyperalgésie ne répondant pas à une augmentation supplémentaire de la posologie d'oxycodone peut survenir dans de très rares cas, particulièrement à des posologies élevées. Une réduction de la posologie d'oxycodone ou le passage à un opioïde alternatif peut s'avérer nécessaire.

Trouble d'utilisation d'opioïde (abus et dépendance)

Une accoutumance (tolérance) et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes comme l'oxycodone.

L'utilisation répétée d'OXYCODONE EG LP peut conduire à un trouble d'utilisation d'opioïde (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel d'OXYCODONE EG LP peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développement d'un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles d'utilisation d'opioïde (y compris de troubles liés à l'utilisation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant d'instaurer un traitement par OXYCODONE EG LP et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, il doit être conseillé au patient de contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (par exemple, demande de renouvellement trop précoce de la prescription).

Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.

OXYCODONE EG LP a un potentiel de dépendance.

Abus

En cas d'injection parentérale abusive, les excipients du comprimé (notamment le talc) peuvent provoquer une nécrose tissulaire autour du point d'injection, des granulomes pulmonaires ainsi que d'autres événements graves, d'issue potentiellement fatale.

Afin de conserver les propriétés de libération contrôlée des comprimés, les comprimés pelliculés à libération prolongée doivent être avalés entiers, sans être mâchés, divisés ou écrasés. La prise de comprimés pelliculés à libération prolongée mâchés, divisés ou écrasés peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une quantité potentiellement mortelle d'oxycodone (voir rubrique 4.9).

Alcool

La prise concomitante d'alcool et d'OXYCODONE EG LP risque d'accroître les effets indésirables d'OXYCODONE EG LP; leur utilisation concomitante doit donc être évitée.

Risques provenant de l'usage concomitant de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés.

L'usage concomitant d'oxycodone et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut résulter en une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. A cause de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée à des patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique. S'il est décidé de prescrire l'oxycodone concomitamment avec des médicaments sédatifs, la plus faible dose efficace devra être utilisée, et la durée de traitement devra être la plus courte possible.

Les patients devront être suivis pour l'apparition de symptômes de détresse respiratoire et de sédation. A cette fin, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants d'être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5)

Groupes de patients particuliers

Il est nécessaire d'agir avec prudence chez les patients âgés ou affaiblis, les patients présentant une insuffisance sévère de la fonction pulmonaire, hépatique ou rénale, un myx?dème, une hypothyroïdie, les patients atteints de la maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne), de psychose par intoxication (par ex. alcool), d'hypertrophie prostatique, d'insuffisance adrénocorticale, d'alcoolisme, de dépendance connue aux opioïdes, de delirium tremens, de pancréatite, de maladie des voies biliaires, de colique biliaire ou urétérale, de maladies intestinales inflammatoires, de pathologies impliquant une élévation de la pression intracrânienne, de troubles de la régulation de la circulation sanguine, d'épilepsie ou d'une tendance aux crises convulsives et chez les patients ayant pris des IMAO au cours des deux dernières semaines. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doivent être surveillés attentivement.

Affections hépatobiliaires

L'oxycodone peut provoquer un dysfonctionnement et des spasmes du sphincter d'Oddi, ce qui accroît le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. L'oxycodone doit donc être

administrée avec précaution chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

Procédures chirurgicales

Des précautions particulières sont nécessaires lors de l'administration d'oxycodone à des patients subissant une chirurgie intestinale. Les opioïdes ne doivent être administrés qu'en postopératoire une fois la fonction intestinale rétablie.

La sécurité d'emploi d'OXYCODONE EG LP utilisé en préopératoire n'a pas été établie.

L'utilisation d'OXYCODONE EG LP n'est ni recommandée en préopératoire ni dans les 12 à 24 heures suivant l'intervention.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'OXYCODONE EG LP chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'OXYCODONE EG LP n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans en raison des doutes concernant sa sécurité d'emploi et son efficacité.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

L'utilisation d'OXYCODONE EG LP en tant que produit dopant peut s'avérer dangereuse pour la santé.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que l'apnée du sommeil centrale (ASC) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente de façon dose-dépendante le risque d'ASC. Chez les patients présentant une ASC, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les dépresseurs du système nerveux central (par ex. sédatifs, hypnotiques, phénothiazines, neuroleptiques, anesthésiques, antidépresseurs, myorelaxants) et les autres opioïdes ou l'alcool peuvent accentuer les effets indésirables de l'oxycodone, en particulier la dépression respiratoire.

Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés :

L'usage concomitant d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés augmente le risque de sédation, dépression respiratoire, coma et mort à cause d'un effet additif de dépression du SNC. La dose et la durée d'utilisation concomitante devra être limitée (voir rubrique 4.4). Médicaments dépresseurs du SNC incluent, mais ne sont pas limités à, autres opioïdes, gabapentinoïdes tels que pregabaline, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs (incluant les benzodiazépines), antipsychotiques, antidépresseurs, phénothiazines et

alcool.

Les IMAO sont connus pour interagir avec les analgésiques de type narcotique, produisant une excitation ou une dépression du SNC accompagnée d'une crise hyper- ou hypotensive (voir rubrique 4.4). OXYCODONE EG LP doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des IMAOs ou ayant reçu des IMAO au cours des deux dernières semaines (voir rubrique 4.4).

L'oxycodone est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4, et minoritairement par le CYP2D6. Ces voies métaboliques peuvent être inhibées ou induites par divers médicaments ou éléments alimentaires susceptibles d'être administrés de façon concomitante. Les médicaments inhibant l'activité de CYP2D6, tels que la paroxétine et la quinidine, peuvent provoquer une baisse de la clairance de l'oxycodone susceptible d'entraîner une augmentation des taux plasmatiques d'oxycodone.

Les inhibiteurs du CYP3A4, tels que les antibiotiques macrolides (par ex. clarithromycine, érythromycine et télithromycine), les antifongiques azolés (par ex. kétoconazole, voriconazole, itraconazole et posaconazole), les inhibiteurs de protéase (par ex. bocéprévir, ritonavir, indinavir, nelfinavir et saquinavir), la cimétidine et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une baisse de la clairance de l'oxycodone susceptible d'entraîner une augmentation des taux plasmatiques d'oxycodone. Il peut donc être utile d'ajuster la posologie d'oxycodone en conséquence.

Quelques exemples spécifiques sont fournis ci-dessous :

- L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, administré à raison de 200 mg par voie orale pendant cinq jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était environ 2,4 fois plus élevée (intervalle de 1,5 à 3,4) ;
- Le voriconazole, un inhibiteur du CYP3A4, administré à raison de 200 mg deux fois par jour pendant quatre jours (400 mg donnés pour les deux premières prises), a augmenté l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était environ 3,6 fois plus élevée (intervalle de 2,7 à 5,6) ;
- La télithromycine, un inhibiteur du CYP3A4, administrée à raison de 800 mg par voie orale pendant quatre jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était environ 1,8 fois plus élevée (intervalle de 1,3 à 2,3) ;
- Le jus de pamplemousse, un inhibiteur du CYP3A4, administré à raison de 200 ml trois fois par jour pendant cinq jours, a augmenté l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était environ 1,7 fois plus élevée (intervalle de 1,1 à 2,1).

Les inducteurs du CYP3A4, tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et provoquer une augmentation de sa clairance entraînant une réduction des taux plasmatiques d'oxycodone. Il peut être utile d'ajuster la posologie d'oxycodone en conséquence. Quelques exemples spécifiques sont fournis ci-dessous :

- Le millepertuis, un inducteur du CYP3A4, administré à raison de 300 mg trois fois par jour pendant quinze jours, a réduit l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était réduite d'environ 50 % (intervalle de 37 à 57 %) ;
- La rifampicine, un inducteur du CYP3A4, administré à raison de 600 mg une fois par jour pendant sept jours, a réduit l'ASC de l'oxycodone administré par voie orale. En moyenne, l'ASC était réduite d'environ 86 %.

L'effet d'autres inhibiteurs d'isoenzymes pertinents sur le métabolisme de l'oxycodone n'est pas connu. Les interactions éventuelles doivent être prises en compte.

Des modifications cliniquement pertinentes du rapport international normalisé (INR) ont été observées dans les deux sens chez des individus ayant reçu de façon concomitante des anticoagulants coumariniques et de l'oxycodone.

Il n'existe pas d'études explorant l'effet de l'oxycodone sur le métabolisme d'autres médicaments catalysés par le CYP.

L'alcool peut accentuer les effets pharmacodynamiques d'OXYCODONE EG LP; son utilisation concomitante doit être évitée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation de ce médicament doit être évitée dans la mesure du possible chez les patientes enceintes ou qui allaitent.

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'oxycodone chez la femme enceinte sont limitées. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des opioïdes au cours des 3 à 4 dernières semaines avant l'accouchement doivent être surveillés en raison d'une éventuelle dépression respiratoire. Des symptômes de sevrage peuvent être observés chez les nouveau-nés de mères sous traitement par oxycodone.

Allaitement

L'oxycodone peut être excrété dans le lait maternel et peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par conséquent, l'oxycodone ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Au début du traitement et après ajustement de la posologie, le chlorhydrate d'oxycodone peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La vigilance et la réactivité peuvent être altérées de telle manière que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en serait affectée voire complètement défaillante.

Lorsque le traitement est stable, une interdiction totale de conduire des véhicules n'est pas nécessaire. Dans ces circonstances, le chlorhydrate d'oxycodone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le médecin traitant doit évaluer la situation individuelle.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire, un myosis, des spasmes bronchiques et des spasmes des muscles lisses et peut supprimer le réflexe de toux.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins potentiellement liés au traitement sont énumérés par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100)

Rare (? 1/10 000 à < 1/1000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique				Lymphodénopathie		
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité			Réactions anaphylactiques
Troubles endocriniens			Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie ; baisse de l'appétit	Déshydratation			
Troubles psychiatriques		Divers effets indésirables psychologiques notamment des changements d'humeur (par ex. anxiété, dépression) ; modifications de l'activité (principalement une suppression parfois associée à une léthargie, occasionnellement une augmentation accompagnée de nervosité et d'insomnie) et des modifications des performances cognitives (pensée anormale, confusion, cas isolés de troubles du langage)	Modifications de la perception telle que dépersonnalisation ; hallucinations ; labilité altérée ; hyperacousie ; humeur euphorique ; agitation ; baisse de la libido ; dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4)			Agressivité
Troubles du système nerveux	Somnolence ; vertiges ; céphalées	Asthénie ; tremblements	Tonus musculaire plus élevé ou plus faible ; amnésie ; convulsions ; hypertonie ; contractions musculaires involontaires ; hypoesthésie ; troubles du langage ; syncope ; paresthésie ; dysgueusie ; troubles de la coordination	Crises d'épilepsie, notamment chez les patients épileptiques ou les patients ayant une tendance aux convulsions ; spasmes musculaires		Hyperalgésie
Troubles oculaires			Trouble du larmoiement ; altération de la vision ; myosis			
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, acouphènes			

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquent indétectable
Troubles cardiaques			Tachycardie supraventriculaire, palpitations (dans un contexte de syndrome de sevrage)			
Troubles vasculaires			Vasodilatation	Hypotension ; hypotension orthostatique.		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Dyspnée, bronchospasme	Dépression respiratoire ; augmentation de la toux ; pharyngite ; rhinite ; modifications de la voix			Syndrome du sommeil centrale
Troubles gastro-intestinaux	Constipation ; nausées ; vomissements	Sécheresse buccale, accompagnée dans de rares cas de soif et d'une difficulté à avaler ; affections gastro-intestinales telles que douleurs abdominales ; diarrhée ; dyspepsie	Ulcères de la bouche ; gingivite ; stomatite ; flatulence ; éructation ; dysphagie ; iléus	Saignement des gencives ; augmentation de l'appétit ; selles noires ; tâches et atteintes dentaires		Caries dentaires
Troubles hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques			Cholestase, colique biliaire, dysfonction du sphincter d'Oddi
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Éruptions cutanées notamment rougeurs ; hyperhidrose ; dans de rares cas, augmentation de la photosensibilité ; cas isolés d'urticaire ou de dermatite exfoliante	Sécheresse cutanée	Herpès, urticaire		
Troubles du rein et des voies urinaires		Troubles de la miction (augmentation de l'envie d'uriner)	Rétention urinaire			
Troubles des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile, impuissance			Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Blessures accidentelles ; douleurs (par ex. douleurs dans la poitrine) ; malaise ; ?dème ; ?dème périphérique ; migraine ; dépendance physique avec symptômes de sevrage ; accoutumance au médicament ; réactions allergiques ; frissons ; soif.	Variations du poids (augmentation ou baisse) ; cellulite		

Description d'effets indésirables sélectionnés

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée d'OXYCODONE EG LP peut entraîner une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement opioïde (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes et intoxication :

Les signes d'un surdosage en oxycodone sont : un myosis, une dépression respiratoire, une somnolence, une réduction du tonus des muscles squelettiques et une hypotension. Dans des cas graves, un collapsus circulatoire, une stupeur, un coma, une bradycardie et un ?dème pulmonaire non cardiogénique peuvent survenir ; l'abus de posologies élevées d'opioïdes puissants tels que l'oxycodone peut s'avérer mortel. Une leucoencéphalopathie toxique a été observée en cas de surdosage d'oxycodone.

Traitement des intoxications :

L'attention principale doit porter sur la mise en place d'une voie respiratoire dégagée et l'instauration d'une ventilation assistée ou contrôlée.

En cas de surdosage, l'administration intraveineuse d'un antagoniste des opioïdes (par ex. 0,4 à 2 mg de naloxone par voie intraveineuse) peut être recommandée. L'administration de doses uniques doit être répétée à intervalles de 2 à 3 minutes selon la situation clinique. La perfusion intraveineuse de 2 mg de naloxone dans 500 ml de solution physiologique ou de solution de dextrose à 5 % (correspondant à 0,004 mg/ml de naloxone) est possible. La vitesse de perfusion doit être adaptée en fonction des précédentes injections en bolus et de la réponse du patient.

La naloxone ne doit pas être administrée en l'absence de dépression respiratoire ou circulatoire cliniquement significative secondaire à un surdosage en oxycodone. La naloxone doit être administrée avec précaution aux patients connus ou suspectés d'être physiquement dépendants de l'oxycodone. Dans ce cas, une réversion brutale ou totale des effets opioïdes peut provoquer des douleurs et un syndrome de sevrage aigu.

Un lavage gastrique peut alors être envisagé. Administrer le charbon activé (50 g chez l'adulte, 10 à 15 g chez l'enfant) si une quantité importante a été ingérée en 1 heure, à condition que les voies respiratoires soient protégées. On peut supposer que l'administration tardive de charbon activé est bénéfique pour les préparations à libération prolongée ; cependant, ceci n'est étayé par aucune preuve.

Afin d'accélérer le transit, un laxatif approprié (par ex. une solution à base de PEG) peut s'avérer utile.

Si nécessaire, des mesures complémentaires (respiration artificielle, apport d'oxygène, administration de vasopresseurs et traitement par perfusion) doivent être mises en place dans le

traitement du choc circulatoire associé. En cas d'arrêt ou d'arythmie cardiaque, un massage ou une défibrillation cardiaque peuvent être indiqués. Une ventilation assistée ainsi que le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent être nécessaires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques ; opioïdes ; alcaloïdes naturels de l'opium, code ATC : N02A A05.

Mécanisme d'action

L'oxycodone présente une affinité pour les récepteurs opioïdes kappa, mu et delta dans le cerveau et le rachis. Il agit au niveau de ces récepteurs en qualité d'agoniste opioïde sans effet antagoniste. L'effet thérapeutique est principalement analgésique et sédatif. Par rapport à l'oxycodone à libération rapide, les comprimés à libération prolongée, administrés seuls ou en association avec d'autres substances, offrent un soulagement de la douleur d'une durée sensiblement plus longue, sans augmenter l'apparition d'effets indésirables. Autres effets pharmacologiques.

Les études in vitro et chez l'animal indiquent divers effets des opioïdes naturels tels que la morphine, sur les composants du système immunitaire ; la signification clinique de ces données n'est pas connue.

On ne sait pas si l'oxycodone, un opioïde semi-synthétique, a des effets immunologiques similaires à ceux de la morphine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité relative de l'oxycodone à libération prolongée est comparable à celle de l'oxycodone à libération rapide avec une concentration plasmatique maximale obtenue environ 3 heures après la prise des comprimés à libération prolongée par rapport à 1 à 1,5 heures. Les pics de taux plasmatiques et les variations de concentrations d'oxycodone des formulations à libération prolongée et à libération rapide sont comparables lorsqu'elles sont administrées à la même posologie journalière à des intervalles respectivement de 12 et 6 heures.

Les comprimés ne doivent pas être mâchés, divisés ou écrasés car cela peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une quantité potentiellement mortelle d'oxycodone en raison de la destruction des propriétés de libération prolongée.

Distribution

La biodisponibilité absolue de l'oxycodone est environ égale aux deux-tiers de celle observée par administration parentérale. A l'état d'équilibre, le volume de distribution de l'oxycodone est de 2,6 l/kg ; la liaison aux protéines plasmatiques est de 38 à 45 % ; la demi-vie d'élimination varie de 4 à 6 heures et la clairance plasmatique est de 0,8 l/min. La demi-vie d'élimination de l'oxycodone contenu dans les comprimés à libération prolongée varie de 4 à 5 heures et l'état d'équilibre est obtenu en moyenne au bout d'un jour.

Biotransformation

L'oxycodone est métabolisé dans l'intestin et dans le foie, via le système enzymatique du cytochrome P450, en noroxycodone et oxymorphone ainsi qu'en plusieurs conjugués glucuronides. Les études in vitro suggèrent que les doses thérapeutiques de cimétidine n'ont probablement aucun effet significatif sur la formation de noroxycodone. Chez l'homme, la quinidine réduit la production d'oxymorphone bien que les propriétés pharmacodynamiques de l'oxycodone n'en soient pas affectées. La contribution des métabolites à l'effet pharmacodynamique global n'est pas significative.

Élimination

L'oxycodone et ses métabolites sont excrétés via l'urine et les fèces. L'oxycodone traverse le placenta et peut être détecté dans le lait maternel.

Linéarité/non-linéarité

Pour l'intervalle des doses des comprimés d'oxycodone à libération prolongée compris entre 5 et 80 mg, la linéarité des concentrations plasmatiques a été démontrée en termes de rapidité et de degré d'absorption.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'oxycodone n'a aucun effet sur la fécondité et le développement embryonnaire précoce chez le rat mâle ou femelle à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg de poids corporel et n'induit aucune malformation chez le rat à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg et chez le lapin à des doses de 125 mg/kg de poids corporel. Cependant, chez le lapin, lorsque des fœtus individuels ont été utilisés pour une évaluation statistique, une augmentation des modifications du développement liée à la dose a été observée (augmentation de l'apparition de 27 vertèbres présacrales, paires de côtes supplémentaires). Lorsque ces paramètres ont été évalués statistiquement sur des portées, seule l'apparition de 27 vertèbres présacrales avait augmenté et ce, uniquement dans le groupe recevant 125 mg/kg, une dose produisant des effets pharmacotoxiques sévères chez les animaux gravides. Lors d'une étude sur le développement pré- et postnatal chez le rat F1, le poids corporel était plus bas à 6 mg/kg/j que le poids corporel du groupe témoin à des doses qui réduisaient le poids maternel et la consommation d'aliments (DSENO 2 mg/kg de poids corporel). Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de développement physique, réflexologique et sensoriel ou sur les indices comportementaux et reproductifs.

Aucune étude de cancérogenèse à long terme n'a été réalisée.

Les tests in vitro montrent que l'oxycodone est potentiellement clastogène. Cependant, aucun effet similaire n'a été observé dans des conditions in vivo, même à des doses toxiques. Les résultats indiquent que le risque mutagène de l'oxycodone aux concentrations thérapeutiques utilisées chez l'homme peut être exclu avec une certaine assurance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, copolymère d'ammonio méthacrylate (type B), povidone (K29/32), talc, triacétine, alcool stéarylique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, talc, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 10*1, 14*1, 20*1, 25*1, 28*1, 30*1, 40*1, 50*1, 56*1, 60*1, 98*1 et 100*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium) avec sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
central park
9-15 rue Maurice Mallet
92130 Issy-les-Moulineaux
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 277 528 3 4 : 10*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 532 0 6 : 14*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 534 3 5 : 20*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 536 6 4 : 25*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 537 2 5 : 28*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 538 9 3 : 30*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 277 539 5 4 : 40*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 540 3 6 : 50*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 542 6 5 : 56*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 543 2 6 : 60*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 544 9 4 : 98*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 277 545 5 5 : 100*1 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant: prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.